

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**DENTAT GİRUS İÇERİSİNE İNFÜZE EDİLEN T4'ÜN UZUN DÖNEMLİ
ETKİNLEŞME YANITLARI ÜZERİNE ETKİSİ VE MİTOJEN İLE AKTİVE
OLAN PROTEİN KİNAZIN ROLÜ**

**Tezi Hazırlayan
ARZU DİLEK GÜLER**

**Danışman
PROF.DR.NURCAN DURSUN**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu Çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
TYL2013-4379 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2014
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Arzu Dilek GÜLER

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

‘‘Dentat Girus İçerisine İnfüze Edilen T4’ün Uzun Dönemli Etkinleşme Yanıtları Üzerine Etkisi Ve Mitojen İle Aktive Olan Protein Kinazın Rolü’’adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Arzu Dilek GÜLER

Danışman
Prof.Dr.Nurcan DURSUN

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr. Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Nurcan DURSUN danışmanlığında **Arzu Dilek GÜLER** tarafından hazırlanan “**Dentat Girus İçerisine İnfüze Edilen T4’ün Uzun Dönemli Etkinleşme Yanıtları Üzerine Etkisi Ve Mitojen İle Aktive Olan Protein Kinazın Rolü**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

.... / ... / 2014

JÜRİ

İMZA

Danışman : **Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU**

Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Hamiyet ALTUNTAŞ**

Erciyes Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca ilgi, bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nurcan DURSUN' a, tezimi hazırlarken bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve emeklerini ödeyemeyeceğim hocam Sayın Prof. Dr. Cem SÜER' e, deneylerin yapılması noktasında hiçbir emeğini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Soner BİTİKTAŞ , Şehrazat KAVRAAL'a, her daim destek ve yardımlarından faydalandığım arkadaşım Kalender ÖDZOĞAN'a, uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU, , Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ ve Prof. Dr.Bekir ÇOKSEVİM'e ve Prof. Dr. Nazan DOLU'ya , Emeklerinden faydalandığım Hikmet Fırat ÖRNEK arkadaşşıma, değerli yüksek lisans arkadaşlarıma ve hayatımın her anında sevgi ve desteğini esirgemeyen Canım Eşim Orhan GÜLER'e, en büyük motivasyon kaynağım sevgili kızım Seba Begüm GÜLER ve sevgili oğlum Muhammed Efe GÜLER'e, gelişiyile bize mutluluk veren güzel kızıma sonsuz teşekkürler...

DENTAT GİRUS İÇERİSİNE İNFÜZE EDİLEN T4'ÜN UZUN DÖNEMLİ ETKİNLEŞME YANITLARI ÜZERİNE ETKİSİ VE MİTOJEN İLE AKTİVE OLAN PROTEİN KİNAZIN ROLÜ

Arzu Dilek GÜLER

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2014
Danışman: Prof. Dr. Nurcan DURSUN
ÖZET**

Bu araştırmada tiroid hormonunun uzun dönemli güçlenme (UDG) yanıtları ve N-methyl-D aspartat (NMDA) reseptörü üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, 2-4 aylık dişi ve erkek Wistar Albino sıçanlar üzerinde yapıldı. Sıçanlar üreten anestezisi altında stereotaksik çatıya yerleştirildi ve perforan yola uyarıcı, dentat girusa kaydedici elektrotlar yerleştirildi. Bazal alan potansiyellerinin kaydını takiben 5 dk süreyle intradental tiroksin (T4) infüzyonu yapıldı. İnfüzyonun bitiminden başlayarak 100 Hz frekanslı tetanik uyarım 5 dakika ara ile 4 kez uygulandı. İlk tetanik uyarımdan 60 dk sonra sıçanların beyinleri intrakardiyak yolla perfüze edildi. Perfüzyon işlemi sonlandıktan sonra hazırlanan hipokampus örneklerinden N-methyl-D aspartat reseptörleri NR(1, 2A, 2B), p38MAPK genlerine ait gen anlatımlarının incelenmesi gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) yöntemi ile yapıldı. Input/output (IO) ilişkisi incelendiğinde hem popülasyon spike (PS) hem de eksitator post-sinaptik potansiyel (EPSP) eğrilerinde T4 ve kontrol grupları arasında her iki cinsiyet için anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek frekanslı uyarım (YFU) verilmesi esnasında tetiklenen PS ve EPSP genliğinin T4'ün hipokampüse infüze edilmesiyle her iki cinsiyette kontrole göre azaldığı belirlendi (PS ve EPSP $p < 0.001$). Bazal kontrol grubu ile T4 infüze edilen bazal grup arasında yapılan karşılaştırmalı analiz sonucunda NR2B ve P38MAPK için gruplar arası fark belirlendi (NR2B $p < 0.05$, P38MAPK $p < 0.05$). Yine aynı şekilde YFU verilen kontrol grup ile yine YFU uygulanan, T4 infüze edilen grup arasında sadece P38MAPK için gruplar arası fark belirlendi. Bu çalışma sonuçları ile, bazal uyarımlarda hipokampüse akut T4 infüzyonunun sinaptik plastisiteyi etkilemediği, YFU yapıldığında devreye giren sinyalizasyon yollarına yaptığı baskılayıcı etki ile UDG'yi baskıladığı değerlendirilmiştir. NMDA reseptör ekspresyonundaki etkilene T4'ün UDG üzerine olan etkisi ile uyumludur.

Anahtar kelimeler: Uzun Dönemli Güçlenme, NMDA, Tiroksin, Hipokampus

DENTATE GYRUS T4 INFUSED INTO ACTIVATION RESPONSE EFFECT OF LONG-TERM, AND MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE ROLE

Arzu Dilek GÜLER

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis, August 2014

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

In this study, long-term strengthening of thyroid hormone (UDG) responses and N-methyl-D aspartate (NMDA) receptor, we aimed to investigate the effect on. Studies 2-4 month old female and male Wistar albino rats was performed on. Rats under anesthesia with urethane were placed in stereotaxic roof and off perforating, stimulating and recording electrodes were placed in the dentate gyrus. Following baseline recording of field potentials for 5 min intradental thyroxine (T4) was infused. Starting from the end of the infusion frequency of 100 Hz tetanic stimulation was performed 4 times with an interval of 5 minutes. The first 60 min after tetanic stimulation of rat brains were perfused intracardially. Perfusion process after terminating prepared hippocampus example N-methyl-D-aspartate receptors NR (1, 2A, 2B), p38mapk genes, the gene expression study of real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) method was performed. Input / output (IO) examined the relationship of both the population spike (PS) and excitatory postsynaptic potential (EPSP) curves of T4 and the control group did not differ significantly for both sexes. High-frequency stimulation (YFU) triggered PS and EPSP amplitude during administration of T4 to be infused into the hippocampus of both sexes were reduced compared to controls (PS and EPSP p0.001). Basal T4 infused with the control group between baseline group and P38MAPK NR2B as a result of the comparative analysis of the differences between the groups were determined (P0.05 NR2B, P38MAPK p $\square$ 0,05). Similarly, high-frequency stimulation of T4 infused with the control group between the groups only difference between groups was determined to P38MAPK. With the results of this study, stimulation of basal synaptic plasticity in the hippocampus did not affect acute T4 infusion, YFU when he engages inhibitory effect on signaling pathways to suppress the udg'y assessment is made. Affected in NMDA receptor expression of T4 is consistent with its effect on UDG.

Key words: Long-term potentiation, NMDA, thyroxine, hippocampus

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPOKAMPÜS.....	3
2.1.1. Hipokampal Anatomi ve Formasyon.....	3
2.1.2. Hipokampus Histolojisi	5
2.1.3. Hipokampusün Fizyolojisi ve Kimyası	6
2.1.4. Hipokampusün Nöronları	6
2.1.5. Hipokampusün Bağlantıları.....	7
2.2. GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ.....	9
2.2.1. NMDA (N-Metil D-Aspartat) Reseptörleri	10
2.2.1.1.NMDA Reseptörlerinin Yapısı.....	11
2.2.1.2.NMDA Reseptör Alt Birimleri	12
2.2.1.3.NMDA Reseptörlerinin işlevi.....	13
2.3. ÖĞRENME VE BELLEK	14
2.3.1. Bellek ve Bellek Tipleri	14
2.3.1.1.Dekleratif Bellek	15
2.3.1.2.Refleksif Bellek	16
2.3.2. Bellek ve Öğrenmeden Sorumlu Beyin Yapıları.....	16
2.3.3. Hipokampusün Bellek İşlevindeki Rolü.....	16
2.3.3.1. Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi.....	17
2.3.4. Kognitif Fonksiyonlar ve Belleğin Elektrofizyolojisi	17
2.3.4.1. Sinaptik Plastisite	17
2.3.4.2. Postsinaptik Potansiyeller.....	18
2.3.4.3. Sinaptik Plastisitenin Elektrofizyolojik Göstergeleri	19

2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME	19
2.5. TİROİD BEZİ VE HORMONLARI	23
2.5.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Histolojisi	23
2.5.2. Tiroid Hormon Sentez Basamakları	24
2.5.2.1. İyodun Tutulumu ve Oksidasyonu	24
2.5.2.2. Tiroglobulin Sentezi ve Metabolizması.....	25
2.5.2.3. Tirozin moleküllerinin İyodinasyonu (Organifikasyon).....	25
2.5.2.4. İyodotirozinlerin İyodotironinleri Oluşturması	25
2.5.2.5. MIT/DIT,T4 ve T3'ün ayrılması ve dolaşıma verilmesi	26
2.5.2.6. MIT ve DIT'ların Deiyodinasyonu.....	26
2.5.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etkileri	28
2.5.3.1. Tiroid Hormon Taşıyıcıları	29
2.5.3.2. Tiroid Hormon Reseptörlerinin Rolü	30
2.5.4. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizmaları	31
2.5.5. Tiroid Hormonları ve Nöroenez	32
2.5.5.1. Embriyonik ve Yetişkin Tip Nöroenez	32
2.5.5.2. Nöroenezin Tiroid Hormonları Tarafından Kontrolü	34
2.5.6. Tiroid Hormon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme	34
2.5.7. Tiroid Hormon Bozukluklarının UDG Üzerine Etkisi	35
2.6. REAL TIME PCR	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.	38
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	38
3.2.ELEKTROFİZYOLOJİ.....	38
3.2.1. Uyarı ve Kayıt	38
3.2.2. Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi	40
3.2.3. Veri Kazanımı ve Uyarım	41
3.2.4. Girdi-Çıktı Eğrileri ‘‘Input-Output (I/O) Curve’’	41
3.2.5. Uzun Dönemli Güçlenme.....	42
3.2.6. Veri Analizi ve İstatistik.....	42
3.2.6. Moleküler Çalışmalar	42
4.BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
6.KAYNAKLAR	53
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. 0,1 mA – 1,5 mA Arasında Değişen Uyarı şiddetleri ile Oluşan PS Genliklerinin (mV) Tiroid Durumu ve Cinsiyete Göre Değerleri	44
Tablo 4.2. 0,1 mA – 1,5 mA Arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimlerinin (mV/ms) tiroid durumu ve cinsiyete göre değerleri	44
Tablo 4.3. İndüksiyon ve İdame Dönemleri İçin Hesaplanan Ortalama Güçlenme Değerleri.	45
Tablo 4.4. NMDA reseptörleri RT-qPCR analizi sonucu elde edilen CT değerleri	49
Şekil 2.1. Hipokampus, isimlendirmede esinlenilen denizati ve ammon	4
Şekil 2.2. Papez Devresi	8
Şekil 2.3. Glutamatın NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanması	12
Şekil 2.4. UDG'nin nörokimyasal mekanizması	21
Şekil 2.5. UDG'nin moleküler mekanizması	22
Şekil 2.6. Tiroid Anatomisi ve Tiroidi Çevreleyen Servikal Yapılarla İlişkisi	23
Şekil 2.7. Tiroid Hormon Sentezi	28
Şekil 2.8. Beyin hücrelerinde tiroid hormon taşıyıcıları	30
Şekil 2.9. Hipokampusda Erişkin Nörogenез	33
Şekil 3.1. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite	41
Şekil 4.1. Populasyon spike UDG sonuçları	46
Şekil 4.2. İndüksiyon ve İdame Dönemlerindeki PS Genliklerinin Ortalamaları	46
Şekil 4.3. EPSP-UDG Sonuçları	47
Şekil 4.4. İndüksiyon ve İdame Dönemlerindeki EPSP Eğimlerinin Ortalamaları	48
Şekil 4.5. Kontrol ve Tiroksin verilen gruplar arası PCR analiz sonucu	48
Şekil 4.6. YFU verilen Kontrol ve Tiroksin grupları arası PCR analiz sonucu	49
Resim 3.1. Stereotaksik çatıya yerleştirilmiş sıçanın deney sırasındaki görünümü	39
Resim 3.2. T4 İnfüzyonu	40

KISALTMALAR

AMPA:	(S)-a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asit
AMPAR:	(S)-a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asit reseptörü
CA:	Cornu Ammonis
CREB:	cAMP yanıtı protein bağlayan element
CRF:	Kortikotropin serbestleştirici faktör
CCK:	Kolesistokinin
Ca ²⁺ :	Kalsiyum
CaMK:	Kalsiyum bağımlı kalmodulin kinaz
cAMP :	siklik-Adenozin monofosfat
DGC:	Dentat granül hücresi
DG:	Dentat Girus
DIT:	Diiyodotirozin
ERK:	Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz
EPSP:	Eksitator post-sinaptik potansiyel
EC:	Entorinal korteks
FT4:	Serbest Tiroksin
EPSP:	Eksitator post-sinaptik alan potansiyeli
GABA:	Gamma-aminobütirik asit
GCL:	Granül hücre tabakası
HF:	Hipokampal Formasyon
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
LAP:	Lokal Alan Potansiyeli
LIA:	Büyük genlikli düzensiz aktivite
L-T4:	Levotiroksin
Lat:	L Tipi Aminoasit Taşıyıcıları
LI :	Layer I
LII:	Layer II
MCT:	Monokarboksilat Taşıyıcıları
Mg ²⁺ :	Magnezyum
mRNA:	Mesajcı RNA

MDI-I:	Tip 1 monodeiyodinaz
MIT:	Monoiyodotirozin
MAPK:	Mitojenle aktive olan protein kinaz
NMDA:	N-methyl-D aspartat
NMDAR:	N-methyl-D aspartate reseptörü
NSCs:	Nöral kök hücreler
NPY:	Nöropeptid Y
Oatp:	Organik Anyon Taşıyıcı Protein
PLC:	Fosfolipaz C
PKC:	Protein Kinaz C
PKA:	Protein Kinaz A
PS:	Populasyon Spike
PSP:	Post Sinaptik Potansiyel
rT3:	reverse triiyodotironin
RT-qPCR :	Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
SVZ:	Subventriküler zon
SGZ:	Subgranüler zon
SP:	Madde P
SIA:	Küçük genlikli düzensiz aktivite
T4:	Tiroksin
T3:	Triiyodotironin
THR:	Tiroid hormo reseptörü
THYE:	Tiroid hormonu yanıtı element
TTR:	Transtiretin
UDG:	Uzun Dönemli Güçlenme
VIP:	Vazoaktif intestinal peptid
Xct:	Sodyum bağımsız değiştirici
YAP:	Yerel Alan Potansiyeli
YFU:	Yüksek Frekanslı Uyarı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hücre içi reseptörleri olan pek çok hormon, öğrenme ve bellek süreçlerinin oluşmasında anahtar rol oynayan sinaptik plastisitenin moleküler ve elektrofizyolojik bileşenlerini etkiler. Bu hormonlar hem genomik etkiler denen uzun süreli ve gen transkripsiyonuna dayanan etkiler gösterirler, hem de nongenomik kısa etki süreli olan ve bazı hücre içi kinazların fosforilasyonuna dayanan etkilere sahiplerdir. Bu hormonlar arasında, nispeten az çalışılmasına rağmen tiroid bezi hormonları yaşlanmaya veya patolojik etkenlere bağlı gelişen demansların açıklanmasında yeni bir hedef olabilir. Daha önce yapılan araştırma sonuçları hipertiroidili yetişkin sıçanların hipokampal öğrenme/bellek işlevindeki azalmanın hipokampal elektrofizyolojide ve NMDA reseptör ifadenmesindeki bozulma ile birlikte olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada T4 hormonunun kısa süreli (nongenomik) etkilerinin hipokampal formasyonun dentat girusunda (DG) UDG yanıtlarını değiştirip değiştirmediği; eğer değiştiriyor ise bu etkiden sorumlu yolağın Mitojen ile Aktive olan Protein Kinaz (MAPK/ERK) moleküler yolağı olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmanın asıl amacı tiroid hormonunun salgılanma bozukluğunun olduğu durumlarda görülen öğrenme ve bellek bozukluklarının mekanizmasını açıklayabilmektir. Eğer çalışma bulguları tiroid hormonun NMDA reseptör ekspresyonu üzerine olan etkisi olduğunu gösterirse başta Alzheimer hastalığı olmak üzere hipokampüsteki bozulmalara bağlı gelişen demans ile karakterize hastalıkların patogenezinin açıklanmasında yeni yaklaşımların ortaya çıkması mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOKAMPÜS

Yapısının karmaşıklığı ve beyindeki bir çok bölge ile yakın ilişkisi hipokampüsün fonksiyonunun açıklanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, tek başına yaptığı fonksiyonları tanımlamak yerine, karmaşık fonksiyonlardaki rolü üzerinde durmak en doğrusu olacaktır (1). Hipokampüsün 1948 yılına kadar sadece kokuyla ilgili olduğu sanılıyordu (2). Fakat daha sonra koku yollarının gelişmediği bazı insanlarda, hipokampüsün normal geliştiği gözlemlendi (3). Neredeyse bütün duyuşsal uyarılar hipokampüsü aktive etmektedir. Hipokampüs ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, limbik sistemi etkileyen hipokampüs, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Bu nedenle hipokampüsün gelen duyuşsal sinyalleri içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynadığı düşünülebilir (4).

2.1.1. Hipokampal Anatomi Ve Formasyon

Hipokampüs, ventriküler yapının temporal hornunun medial tabanı boyunca uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda bir yapıdır (12,9). Hipokampus koronal kesitlerinde denizatına benzemesi nedeni ile, 1500'lü yılların sonuna doğru anatomist Arantius tarafından Latince bu anlama gelen 'Hippocampus' olarak adlandırılmıştır. Bundan iki yüzyıl sonra Mısırlı anatomistler tarafından 'Ammon's horn' ya da 'Cornu Ammonis' olarak tekrar isimlendirme yapılmıştır (13) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Hipokampüs, isimlendirmede esinlenilen denizati ve Ammon (7).

Hipokampüs makroskopik olarak baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Embriyolojik olarak gelişimin ilk evrelerinde beyin dış kısmına yakın olacak şekilde anteriorda yer alan hipokampüs, beyin gelişimi ile birlikte inferomediale yerleşerek son halini almaktadır. Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus ve subikulumun oluşturduğu, parahipokampal girus tarafından çevrelenen primitif bir kortikal yapıdır. Bu yapının içinde, ince taraksı bir girus olan dentat girus, hipokampüse bilgilerin girdiği bir istasyon vazifesi görmektedir. Subikulum ise parahipokampal girusun medial kesimi olup, içinde bulunan piramidal nöronlar ile hipokampüsten asıl çıktı merkezidir. Hipokampüs sinaptik bağlantıların organizasyonuna göre ve mikroskopik olarak 4 bölgeye ayrılmaktadır. İsimlendirme Cornu Ammonis'in baş harfleri kullanılarak CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak yapılmıştır. CA1 insanlarda hipoksik hasara en duyarlı bölgedir. Bir adı da 'Sommer's sektör' olan CA1 aynı zamanda hassas sektör olarak da adlandırılmaktadır. CA2, CA3 'Spielmeyer sektör' olarak bilinir ve hipoksik hasara dirençli olmaları nedeniyle dirençli sektör de denilmektedir. CA4 'Bratz sektör' olarak adlandırılır ve CA1 gibi hipoksik hasara duyarlıdır. Hipokampüs iki çeşit nöron yapısı ile organize olmuştur. Principal nöronlar piramidal nöronlardan oluşur ve hipokampüsten veri çıkışından sorumludurlar. İntrinsik nöronlar ise düzensiz şekilli Gamma amino butirik asit (GABA)erjik aktivite gösteren nöronlardır ve sayıları piramidal nöronlara göre çok daha azdır (12,13).

Hipokampal formasyon, amigdala, talamus, hipotalamus, limbik kortikal alanlar, entorinal bölge ve dentat girustan bilgiler almaktadır. Subikulum ve forniks aracılığı ile aynı yapılara ve mamiller cisimlere bilgi göndermektedir. Bu bağlantılar ile hipokampus, uyanıklık, dikkat, kısa dönem bellek, davranış ve endokrin fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahiptir (12,13). Bu

arada koku alma duyusu ile hipokampus arasında bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir. Hipokampus epileptik nöbet için düşük eşik değere sahip olsa da, temporal bölgeden başlayan nöbetler genelde jeneralize olmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda hipokampus ve medial temporal yapıların nöbet sonrası oluşan hipoksi ve nöronal hasara en duyarlı bölgeler oldukları saptanmıştır (5-8).

2.1.2. Hipokampus Histolojisi

Esas hipokampus, aşağıdaki tabakalardan oluşur;

1.Bazal seviye: granüler hücreler bulunur.

a. Alveus (alv): En yüzeyel tabaka. Piramidal hücrelerin kommisural liflerini içerir.

b. Stratum polimorfik (oriens) (so): Hipokampusun en dış tabakası. Lifleri ve polimorfik hücreleri içeren iç ve dış zonlara ayrılabilir. İnhibitör sepet hücreleri ve piramidal nöronların bazal dentritlerini içerir. Dış zonundaki nöronların aksonları moleküler tabakaya, iç zon nöronlarının aksonlarının bazıları alveusa, diğerleri ise piramidal tabakaya geçer.

c. Stratum pramidale (sp): Piramidal nöronların somalarını bulundurur. Yosunsu lifler de bu tabakada sinaps yaparlar. Bu tabakada ayırıcı özellik olarak küçük piramidal ve golgi tip II hücreleri bulunmaktadır.

2.Apikal seviye: Çoğunlukla asellülerdir.

a. Stratum lusidum: Yosunsu lifler bu tabakada transvers ekseninde uzanır ve sonlanırlar.

b. Stratum radiatum: C3-1 yolunun Schaffer kollaterallerini (SC) bulundurur. Geniş bir ağ yapısında olup piramidal tabakanın sınırından ışınsal olarak uzanan dallara sahiptir.

3.Stratum lakunozum- molekölare: Burası da bir miktar Schaffer kollaterali bulundurur. Ayrıca CA1 bölgesinde burada entorinal kortekse (EC) ait perforan lifler bulunur ve piramidal hücrelerin apikal dentritleri ile sinaps yaparlar. Hipokampüse entorinal alandan gelen önemli afferent lifler stratum lakunozum-molekülarede sonlanmaktadır (10).

2.1.3. Hipokampüsün Fizyolojisi ve Kimyası

Hipokampüste monoaminerjik, kolinerjik, GABAerjik afferentler bulunur. Örneğin: Glutamat ve aspartat, hipokampüsten en çok salgılanan eksitatorik transmitter olarak bilinir. Somatostatin-immunoreaktif lifler, stratum lakunozum ve stratum oriens'te ; glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif lifler, stratum piramidalis, stratum radiatum ve stratum oriens'te; kolesistokininin (CCK)-immunoreaktif lifler ise özellikle stratum piramidalis'te gösterilmiştir. Bunun yanında; CA3'e giden yosunsu liflerde bir opioid peptid olan dinorfin, pek çok hipokampal alanlarda ise Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) yaygın olarak bulunur (11). Hipokampüs; uzun süreli bir sinaptik ilişki türü olan UDG 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 (1).

2.1.4. Hipokampüsün Nöronları

Piramidal nöron CA bölgelerinin esas nöronudur. Bu nöronun soması, stratum piramidaletide yerleşir ve dentritleri bazal tabakalara (st. oriens ve alveolus), akson ve dallanmaları ise apikal tabakalara (st. Radiatum, lakunozum ve moleküler) yönelir. Akson dalları, st. molekülerde entorinal korteksten (perforant path); st. lakunozumda CA3'den gelen (Schaffer kollateral) ve st. radiatumda karşı hipokampüsten gelen kommissural aksonlar ve dentat giristan gelen aksonlar (yosunsu lifler) ile akso-aksonal sinapslar yapar. Soması sepet hücreler ile ve dentritleri ise st. oriens'te kısa akson hücreleri ile bağlantı oluşturur (14).

Hipokampal formasyonun ikinci yapısı dentat giristur. DG'un esas hücreleri olan granüler hücrelerin somaları ortadaki granüler tabakada otururlar. Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, st. radiatumda sonlanırlar. Dentat sepet hücreleri granül tabakanın diğer önemli bileşenidir. Bunlar granül hücre gövdelerinde sonlanan GABAerjik lifleri verirler. Granüler tabakanın üstünde moleküler tabaka yer alır ve burada entorinal korteksten gelen perforan yol aksonları granüler hücrelerle sinaps yapar. En altta ise polimorfik tabaka vardır ve granüler hücrelerle ilişkili lokal bağlantıları sağlar (14).

Subikular kompleks hipokampal formasyonun üçüncü elemanıdır. Subikulum, presubikulum ve parasubikulumdan oluşur. Üç tabakalı kortekse sahiptir: moleküler tabakası piramidal hücrelerin apikal dentritlerini; piramidal hücre tabakası aynı hücrelerin somalarını içerir ve en altta polimorfik tabaka vardır. Subikulumun rostro-kaudal bölgelerinde dördüncü ve beşinci tabaka da vardır. Pre- ve parasubikulum, LII (Layer II)'de piramidal hücreleri bulunduran komşu korteks alanlarıdır. Subikulum, esas hipokampüsün CA1 alanını entorinal kortekse bağlar (15).

EC, hipokampal formasyonun en rostralinde yer alan ve en iyi evrimleşmiş yapısıdır. Mediyal sınırını ise pre- ve parasubikulum yapar. Parahipokampal girusun (peririnal korteksle beraber) ön kısmını meydana getirir. Altı tabakalı korteks yapısına sahiptir. LI (Layer I) , asellüler veya pleksiformdur. LII, EC'in ayırıcı özelliği olan ve beyin yüzeyine doğru küçük kabartılar oluşturan büyük piramidal hücre adalarından ve yıldız hücrelerden oluşur. Ayrıca neokorteksten farklı olarak internal granüler tabaka yerine lamina dissekans denen bir lif tabakası vardır (16).

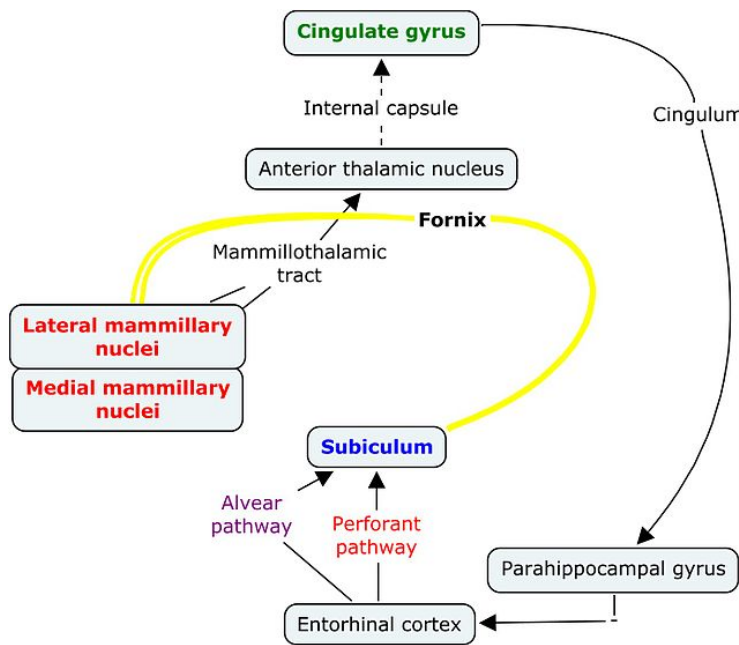
2.1.5. Hipokampusun Bağlantıları: Üç sinapslı tek yönlü nöral devre:

James Papez 1937 yılında emosyonların nöral substratı konusunda bugün bile önemini koruyan teorisini ortaya atmıştır. Papez birçok subkortikal yapının lezyonlarında emosyonel davranış bozukluklarının ortaya çıktığını fark etmiştir. Hipotalamustan anterior talamusa ve singulat kortekse giden bir seri bağlantıyı göstermiş, emosyonel cevapların, singulat korteksin duyuşal korteks ve hipotalamustan gelen impulsları birleştirdiğinde ortaya çıktığını düşünmüştür. Ayrıca singulat korteksten çıkan impulsların, hipokampus üzerinden hipotalamusa geri dönmesiyle serebral korteksin emosyonları kontrol edebildiğini ileri sürmüştür. Korteks ile subkortikal yapıları bağlayan bu hayali devreye Papez halkası denmiştir. Papez halkası, limbik sistemin ilk nüvelerini oluşturmuştur.

Hipokampüsün dış bağlantılarını genellikle Papez devresi ifade eder. Hipokampal formasyonun elemanları arasındaki bu özel nöral devre, yapının işlevi açısından önemlidir. Hipokampüs içi bilgi işlemeyi sağlayan bu 3 sinapslı devre, entorinal korteksten dentat girusa gelen perforan yol aksonları ile başlar (18). Daha sonra, dentat girus granüler hücre aksonlarının oluşturduğu yosunsu lifler CA3 bölgesi piramidal hücrelerinde sonlanır. Son olarak CA3 piramidal aksonlar Schaffer kollaterallerini oluşturarak CA1 bölgesine ulaşır. Bu trisinaptik bağlantı tamamen eksitator ve tek yönlüdür. Yani ne CA3 piramidal nöronu, dentat granül hücrelerine ne de CA1 piramidal hücreleri CA3 hücrelerine geri projekte olurlar. Daha sonra devre, CA1 aksonlarının

subikuluma (singulum bandı ve fimbria/forniks) ve buradaki nöronların da entorinal kortekse projekte olması ile tamamlanır. Böylece entorinal korteksten başlayıp, intrahipokampal eksitator sinapslar yaptıktan sonra yine entorinal kortekste sonlanan bir kapalı döngü ağı oluşur (19). Aynı şekil, parahipokampal ve peririnal korteksler aracılığı ile neokorteksin paryetal, prefrontal ve temporal alanlarının, anlatılan tek yönlü kapalı döngüyü (Papez devresi) kontrol edebildiğini ve bu döngünün çıktısı hakkında bilgi alabildiğini de göstermektedir. Bu kontroller, hipokampal döngünün kapısı niteliğindeki entorinal korteks üzerinden olur. Entorinal korteks ve subikulum, direk olarak CA1 nöronlarında da sonlanır (16).

Klasik Papez devresi sırasıyla; hipokampus, forniks, korpus mamillare, traktus mamillootalamikus, nuklei talamik anterior, girus cinguli, girus parahipokampalis ve hipokampüse geri bağlantılar yapan nöronları kapsar (Şekil 2.2) (17). Papez devresi içinde uyarıların, bilardo toplarının çarpması gibi art arda birbirlerini izlemeleri, yaşadığımız bir duygunun giderek şiddetlenmesine ve iz bırakmasına neden olur. Duygusal tepkilerin olabilmesi için bu devrenin sağlam olması gerekir. Her iki hipokampus, komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon metoduyla yapılan çalışmalarda, hipokampüsten neokortekse direkt yollar saptanmıştır (20).



Şekil 2.2 Papez devresi (http://en.wikipedia.org/wiki/Papez_circuit)

2.2. GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ

Glutamat, memeli Santral sinir sisteminde (SSS) önde gelen eksitatör nörotransmitterdir. Kortikospinal motor nöronların spinal motor nöronlara yaptığı sinapslarda major nörotransmitterdir. Normalde üst motor nöron eksitasyonu ile glutamat molekülleri sinaptik aralığa düşmekte ve spinal motor nöronlardaki (postsinaptik) reseptör yerlerine giderek spinal motor nöronları depolarize etmektedirler. Glutamat reseptörleri memelilerin SSS'deki çoğu uyarıcı sinir iletisini düzenlemektedir. Glutamat reseptörleri bellek ve öğrenme fonksiyonlarına katkıda bulunan sinaptik iletide rol alırken, bir yandan da sinir sisteminin gelişimi esnasındaki nöronlar arası bağlantının da oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır (23). Glutamat reseptörleri, temelde postsinaptik membranda lokalizedir. Başlıca iki tipi vardır.

I- İyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR): Doğrudan iyon kanallarını kontrol eder.

II- Metabotropik glutamat reseptörleri: İkincil haberciler üzerinden dolaylı olarak iyon kanallarını kontrol eder (21,22).

Bugüne kadar memeli SSS'inde 16 adet iGluR Komplementer DNA'sı (cDNA) ve 8 adet metabotropik glutamat reseptör cDNA'sı tanımlanmıştır. Şimdiye kadar izole edilen 16 adet iGluR cDNA'sının; 4 tanesi Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA) reseptör alt birimi (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4), 5 tanesi kainat reseptör alt birimi (GluR5, GluR6, GluR7, KA1, KA2) ve 7 tanesi NMDA reseptör alt birimidir (NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B). Günümüzde glutamat reseptör genlerinin ekspresyonunu manipüle edici birçok farklı teknik kullanılarak, glutamat reseptörlerinin tüm fizyolojisi ve patolojisi geniş bir şekilde araştırılmaktadır. Birçok olguda iGluR alt birimleri değişik laboratuvarlar tarafından ayrı ayrı ve de eş zamanlı olarak klonlandığı için benzer alt birimlere her biri farklı isimler vermişlerdir (23).

I. İyonotropik Glutamat Reseptörleri:

Presinaptik sinir terminallerinden salınan glutamat molekülleri iGluR'e bağlandığında bir elektriksel olaya döndürülen kısa bir kimyasal sinyal meydana getirmektedir. Postsinaptik depolarizasyonla sonuçlanan net bir iç akıma izin veren bir integral katyon seçici kanal içeren iyonotropik glutamat reseptörleri 3 geniş gruba ayrılır:

1. AMPA tercih eden reseptörler
2. Kainat tercih eden reseptörler
3. NMDA tercih eden reseptörler (21,22).

II. Metabotropik glutamat reseptörleri

Metabotropik reseptörler GTP-bağlayıcı proteinlerle (G proteinleri) bağlantılıdır ve intraselüler mesajcılarının üretimini kontrol etmektedirler (24,25). Trans-(1S,3R)-1-amino-1, 3-siklopentanedikarboksilik asit (ACPD) ile selektif olarak aktive olurlar. Glutamat, iyonotropik reseptörler üzerinden eksitasyon yaparken, metabotropik reseptörler üzerinden eksitasyon veya inhibisyon oluşturabilmektir (21-23).

2.2.1. NMDA Reseptörleri

Merkezi sinir sisteminde eksitator aminoasitlerden olan glutamat, NMDA reseptörleri aracılığı ile beyin gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır (26). Glutamat, sinir hücresi farklılaşmasının çeşitli evrelerini etkileyen 36'dan fazla büyüme faktöründen birisi olarak tanımlanmaktadır (27,28). Gelişen sinir hücrelerinin yaşamaları için NMDA reseptörleri ile uyarılmaları gerekir ve eğer sinaps oluşumu sırasında birkaç saat NMDA reseptörleri ile uyarılmaları engellenirse programlanmış hücre ölümüne uğrarlar. Programlanmış hücre ölümü, doğal bir durum olmasına rağmen, kritik beyin gelişimi döneminde NMDA reseptörlerinin blokajı sonucu normal olmayan bir şekilde apoptotik nörodejenerasyon ile milyonlarca sinir hücresinin silinmesine neden olabilir. Sinir hücresi aktivitesi sırasında artan nörotrofik faktörlerle bazı sinir hücreleri hayatta kalır ki bunlar kararlı halde kesin bağlantıları oluşturur (26,29).

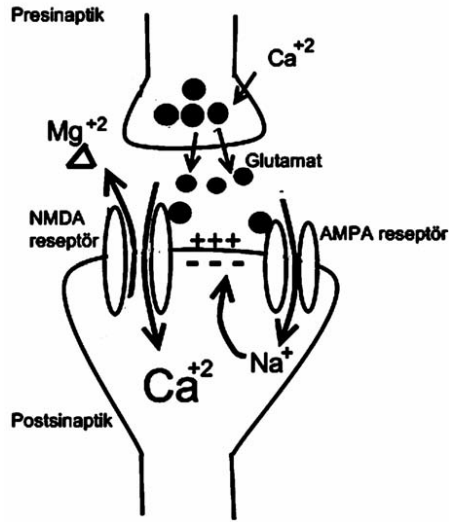
2.2.1.1. NMDA Reseptörlerinin Yapısı

NMDA reseptörlerinde çeşitli bağlanma bölgeleri bulunmaktadır;

1. Agonist (NMDA, glutamat vb.) bağlama bölgesi
2. Mg^{+2} bağlanma bölgesi
3. Glisin bağlanma bölgesi
4. Poliamin bağlanma bölgesi
5. Çinko bağlanma bölgesi
6. Antagonist tanıma ve bağlanma bölgesi
7. Katyon seçici kanallar (Na^+ , K^+ , Ca^{+2})

Agonist bağlanma bölgesi; NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girerek iyon kanalının açılmasını sağlar. Ancak kanaldan iyon akışının sağlanabilmesi için kanalın içinde yer alan Mg^{+2} 'un bağlanma bölgesinden ayrılması gerekir. İstirahat membran potansiyelinde (-70 mV) iyon kanalını bir tıkaç gibi kapatan Mg^{+2} bloğu, membranın depolarize (AMPA ve Kainat reseptörleri ile) olması ve membran potansiyelinin (-30 mV) düzeylerine gelmesi sonucu elektrostatik etki ile bağlanma bölgesinden ayrılır ve kanaldan iyon akışına izin verir (28-30). Merkezi sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olan glisin, kanalın açılması için bir ko-faktör olarak ekstrasellüler ortamda bulunmalıdır (25,31). Poliamin bağlanma bölgesine spermin ve spermidin bağlanarak glisine benzer şekilde reseptörün aracılık ettiği yanıtı artırır (29,30). Çinko bağlanma bölgesi, inhibitör etki gösterir ve blokajı ise voltaj bağımlıdır (30). Hallusinerjik bir ilaç olan fensiklidin (PCP, melek tozu), dissosiyatif anestezik ajan bağlanma bölgesine bağlanarak kanalı inhibe eder (30). Antagonist bağlanma bölgesi kanal kompleksinin alt bölümündedir ve antagonistin (fensiklidin, MK-801 vs.) bu bölgeye bağlanabilmesi için

öncelikle agonistin reseptöre bağlanmış ve aynı zamanda Mg^{+2} bloğunun ortadan kalkarak kanalı açmış olması gerekir. Bu etki agonist bağımlı olmakla birlikte yarışmasızdır (nonkompetitif). Yarışmalı antagonistler ise agonist bağlanma bölgesi için glutamat ile yarışır (28,31) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Glutamatın NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanması (29)

2.2.1.2. NMDA Reseptör Alt Birimleri

NMDA reseptörleri üç ana subunitten oluşmaktadır. Bunlar NR1, NR2 (A-D) and NR3 (A,B) dir. NR2 nin ise NR2A, NR2B, NR2C ve NR2D olmak üzere 4 alt tipi vardır (32). Deneysel çalışmalar, NMDA reseptörlerinin alt birim mRNA'larının tüm beyinde farklı yerlere dağıldığı, gelişim süresince ekspresyonunun değiştiğini göstermiştir. Yetişkin beyinde, NMDA reseptörlerinin NR2A alt birimi baskın olarak bulunurken, neonatal beyinde, NR2B ve NR2D altbirimleri bulunmaktadır (33,34). Gelişim sırasında bunlar ya NR2A ya da NR2C alt biriminin bazı bölgelerine eklenir veya yer değiştirir. NR3 alt birimi işlevsel olarak tek değildir, NR1/NR2 bütünü ile bağlantılı çalışır. Kompleksi oluşturan alt birimlerin her biri reseptöre farklı özellikler verir (34,35). Yetişkinde NR1 alt birimi, beyin hemen hemen tüm bölgelerinde bulunurken, NR2A alt birimi ön beyin, hipokampus ve serebellum da, NR2B olfaktör tuberkül, hipokampus, serebral kortekste bulunmaktadır. NR2C özellikle serebellumda yoğunudur ve kortekste de gösterilmiştir (29,36). NR2D alt birimi talamus, beyin sapı olfaktör soğan, spinal kordda baskın

olarak bulunmaktadır (37). NR3 alt birimi ise belirli sinir hücrelerinde gösterilmiştir. NR3 alt birimi tek başına fonksiyonel değildir ve NR1/NR2 alt birimi ile heteromerik kompleks halinde bulunabilir (36,38). NMDA fonksiyonlarında NR3 alt birimi düzenleyici rol oynamaktadır. NR1 alt birimi glisin molekülüne bağlanırken NR2 alt birimi yüksek ilgi ile glutamat molekülüne bağlanır. Fonksiyonel NMDA reseptörlerinde NR1 alt birimi ve NR2 alt birimi bulunmak zorundadır (34,32,37,38).

2.2.1.3. NMDA Reseptörlerinin İşlevi

NMDA reseptörleri, hipokampal elektrofizyolojik işlergede öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temelini oluşturur (39). Bu reseptörler UDG'nin kritik aracıdır. NMDA reseptör ekspresyonunun ontogenezi ve işlevinin başlangıcı beyin gelişimi için önemli olup, sinaps oluşumunun uyarılması ve nöronal olgunlaşmayı içermektedir. NMDA reseptör işlevinin patolojisi ve glutamat toksisitesi, epilepsi, inme, Parkinson, Huntington, Alzheimer gibi birçok nörodejeneratif hastalıklarla birlikte görülmektedir. Şizofreninin özellikle glutamaterjik sistem maturasyonu ve beyin gelişiminde anormallik sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Şizofreni hastalarındaki kavrama bozuklukları ile NMDA reseptör alt birimi NR1'in azalması arasında uyum olduğu gösterilmiştir (34). NMDA reseptörlerinin farmakolojik özellikleri ve işlevleri bulunduğu beyin bölgesine ve gelişim evresine göre değişmektedir. Sinir sistemi gelişiminin kritik evrelerinde NMDA reseptör blokajı beyinde yapısal, nörokimyasal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. NMDA reseptör yoğunluğu sıçanda, doğumdan sonra 7-21. günlerde dramatik artış göstermektedir. Doğumdan sonraki gelişim evrelerinde ise NMDA reseptör alt birimleri değişmektedir. NMDA reseptör alt birimlerindeki farklılıklar, agonist ilgisi, iyon akımının süresi ve Mg^{2+} bloğuna duyarlılık gibi reseptörün fonksiyonel özelliklerini etkilemektedir. NMDA reseptör alt birimleri ve fonksiyonel özelliklerinin gelişim döneminde düzenlendiği kabul edilmektedir. Bu farklılıklar gelişmekte olan beynin artmış öğrenme ve bellek kapasitesinin altında yatan mekanizma olabilir. NMDA reseptörleri sinir sistemi gelişim evrelerinde, beyinde farklı dağılım göstermesi, farklı reseptör yapısı açısından, yani gelişimsel plastisite açısından tektir. NMDA reseptörlerin sayısı, erken gelişim döneminde pik yapmakta, yetişkin beyinde azalmaktadır.

Gelişim evrelerinde, NMDA reseptör altbiriminin yetişkin durumdan farkı:

1. Mg^{2+} bloğuna daha düşük duyarlılık

2. Glisin modülasyonuna yüksek duyarlılık
3. Daha yüksek süreli ve genlikli eksitator postsinaptik potansiyel oluşumu
4. Artmış Ca^{2+} girişi
5. Daha kolay UDG oluşumu olarak tanımlanmaktadır

Glutamat ile aktive olan sinirsel devreler eksitotoksik zararlanmaya maruz kalma riskine sahiptir. NMDA reseptörleri homeostatik mekanizma ile aşırı Ca^{2+} yüklenmesinden korunurlar. Gelişim döneminde nöronlara Ca^{2+} girişi NMDA reseptörlerin alt biriminde değişikliğe neden olmaktadır. Bu da muhtamelen NMDA reseptör sayısını azaltmakta ve sonuçta NMDA aracılı eksitotoksite önlenmektedir (34).

2.3. ÖĞRENME VE BELLEK

Beynin informasyonları alımı ve bunların nöral ağlarda işlenmesi öğrenme, bilginin depolanabilmesi ve yeniden kullanılabilme yeteneği bellek (hafıza) olarak tanımlanır. Öğrenme ile kişi deneyimine bağlı olarak davranışlarını değiştirebilir. Bu nedenle öğrenme ve bellek bireyselliğin temelini oluşturur (40). Öğrenme yalnızca bilgi edinme demek değildir. Dil öğrenme, matematik ya da tarih bilgisi edinme gibi bilgilenmelerin yanı sıra yüzme, gitar çalma, otomobil kullanma gibi bedensel beceriler kazanma, bazı şeylerden hoşlanma, bazılarında da hoşlanmama, toplumsal tutum ve değerleri kazanma gibi çeşitli düşünsel, duygusal ve sosyal davranışlar edinme de öğrenme kapsamında değerlendirilir (41). Öğrenme yeteneği nöronal sistemlerin adapte olabilmeleri ve plastisitelerini (sinaptik gelişim ve değişimler) gerektirir. Bu plastisite ve sinaptik değişiklikler, onların anatomik bağlantılarına, elektrofizyolojik ateşlenme paternlerine, protein sentezindeki değişimlere ve nörotransmitter sistemlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca ikincil haberci sistemlerin aktivasyonu da öğrenmede rol oynar. Özellikle uzun süreli aktivasyonlarda fonksiyonel değişimler yanında, yapısal değişiklikler de görülür. Özel yolların aktivasyonu ile hem hipokampus hem de serebellumda çeşitli sinaptik ileti saatler, günler hatta daha uzun sürelerde baskılanır ve güçlendirilir. Bu aktivitelerin ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalar uzun dönemli

güçlenme (Long-term potentiation: LTP) ve uzun dönemli depresyon (Long-term depression: LTD) olarak ifade edilir (42,43).

2.3.1. Bellek ve Bellek Tipleri

Merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli işlevlerinden olan bellek, deneyimlerin sonucunda organizmanın geliştirdiği veya değiştirdiği davranışın hatırlanması ve tekrarlanması olarak tanımlanabilir (44). Kandel'e göre bellek dış dünya hakkındaki bilginin kodlandığı, saklandığı ve geri çağırıldığı sürece denir. Bellek toplumsal yaşam gereği çok gereklidir. Yalnızca telefon numaraları ya da arkadaşların adları ve doğum günleri değil, kim olduğumuz, nasıl yürüyeceğimiz, nasıl konuşacağımız, neyi ve kimi sevip sevmeyeceğimiz gibi bireyselliğin temelini oluşturan herşey belleğimizde bulunur. Duyusal bellek, algıladıktan sonraki ilk 200-500 ms süresince bilginin geri çağırılabilme yeteneğini ifade eder. Depolama kapasitesi sınırlıdır. Kısa süreli bellek, algıladıktan sonraki bir dakikayı kapsar, kapasitesi sınırlıdır. Bu belleğe klasik örnek, telefon rehberine baktıktan sonra numarayı çevirinceye kadar hatırlamaktır. Buradaki bilgiler, yeni bilgi tarafından maskelendiği için kısa zamanda silinerek kaybolur veya hipokampusta bir süre saklandıktan sonra uzun süreli belleğe aktarılır. Bu bellekte tek seferde en fazla dokuz şey saklanabilir. Farklı türdeki bilgiler bellekte farklı yollarla depolanır. Kısa süreli bellekte, bilgilerin çoğu ses olarak saklanır. Kısa süreli belleğin açıklaması presinaptik fasilitasyon – inhibisyon ve sinaptik iletide artış meydana getiren sinaptik potansiyasyondur (45).

Uzun süreli bellekte ise bilgi bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyu hatırlanmasını sağlar. Kapasitesi diğer bellek türlerine göre çok daha yüksektir, hatta sonsuzdur. Bellekte depolama işlevi bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar, saatler ve hatta günler alır. Bu işlev için beyinde elektriksel ve kimyasal olaylar arasında çeşitli etkileşimler ve yeni internöral bağlantıların oluşmasıyla gelişen mekanizmalar görev alır ki bu da oldukça uzun bir zaman gerektirir. Bunun için çok sık tekrar gerekir. Sınırsız bir kapasitesi vardır. Yaşam boyu bu belleğe yeni bilgiler depolanmaya devam eder. Bu bellekte sözcükler çoğunlukla işitildiği halleriyle değil, anlamlarına göre saklanır. Ayrıca görüntüler, sesler ve kokular da uzun süreli bellekte saklanır. Bu bildiğimiz herşeyin uzun dönemli bellekte saklanması demektir. Uzun süreli bellek

sinir sisteminde nöronal bağlantıların kalıcı, fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerini gerektirir.

Bellek klasik olarak deklaratif (semantik: eksplisit veya episodik) ve refleksif (prosedurel: implisit) bellek olmak üzere ikiye ayrılır.

2.3.1.1. Deklaratif (Semantik: Eksplisit, Episodik) Bellek:

Olayların ve gerçeklerin bilinçli bir şekilde hatırlanmasını ifade eder. Yalnızca bilinçlilik durumunda hatırlanır ve medyal temporal lobun işlevi olarak kabul edilir. İnsanda devam eden olayların anlık hatırlanması veya arşive kaldırılmış bilginin (günler öncesi olayların) kısa süreli olarak hatırlanması olarak tanımlanan çalışan bellek (working memory) ve uzak geçmişteki olayların uzun süreli hatırlanması olarak ifade edilen referans belleği de içerir. Çalışan bellek, insanın gelecek için plan yapılmasına, çeşitli fikir ve düşüncelerini sıraya koymasına olanak sağlar (46,47). Kemirgenlerde uzamsal belleği oluşturur. Bu hipokampusun işlevidir. Semantik (anlamsal), epizodik (olaylara dayanan), otobiyografik, uzamsal / zamansal ve görsel bellek gibi alt birimlere de ayrılabilir.

2.3.1.2. Refleksif (Procedurel: implisit) bellek:

Beceri, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve nonassosiyatif öğrenmeyi içerir. Hatırlamak için bilinçlilik gerektirmez. Bu nedenle deneyimler, davranışları bilinçsiz olarak değiştirir. Bu tip bellek oluşumu temporal lobdan bağımsızdır. Öğrenme modeline bağlı olarak serebellum, bazal ganglionlar, amigdala ve korteksin bazı alanlarıyla ilişkilidir (45-47).

2.3.2. Bellek ve Öğrenmeden Sorumlu Beyin Yapıları

Frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar hipokampus ve limbik sistemin diğer yapıları arasındaki nöronal ağlar bellek oluşumunda görev yapar. Anlık bellekteki bilgileri uzun süreli belleğe aktarılması için kodlama işlemi, hipokampus, entorinal, peririnal ve parahipokampal korteks kısımları hipokampusun diensefalon ile bağlantıları ve talamus belleğin oluşum süreçlerinde önemli görev yapar. Talamus, bellek ile ilgili bilgileri, prefrontal korteks aracılığıyla ön beyne gönderir. Burası kodlanmış bilgilerin depolandığı alandır. Ancak son zamanlarda

yapılan çalışmalar, assosiyasyon bölgelerinde değişik bellek alanlarının bulunduğu ve her alanın değişik bir bilgiyi kodladığı gösterilmiştir (48).

2.3.3. Hipokampüsün Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampus öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli bir rol oynar Epilepsi tedavisi amacıyla hipokampüsleri çıkarılan hastalar, önceden öğrenilmiş anıları hatırlayabilir ancak sözel sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (45,49). Bu tip hastalar saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler ancak yeni hatıraları veya olayları uzun süreli belleğe aktaramazlar. Bu durum "anterograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampüsün harabiyeti eskiden öğrenilmiş bilgilerin yitirilmesine de neden olur. Fakat bu, uzak geçmiş anılardan ziyade daha yakın geçmiş için geçerlidir. Bu fenomen "retrograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampüs olmadan verbal ya da uzun süreli anıların kalıcı olması imkansızdır (45,49). Öğrenme ile oluşan motor yanıt, ya uyararla ilişkilendirmeden (nonassosiyatif) ya da ilişkilendirilerek (assosiyatif) oluşur. Hipokampüsün beyin korteksinin kalanı ile gösterdiği iki yönlü yakın ilişki, ona bellek işlevleri için atfedilen rolü ile uyumludur. Yukarıda anlatılan intrahipokampal devre, kısa erimli belleğin altında yatan süreçleri gerçekleştirmek için ideal bir durumdadır. Beyin sapından ve bazal ön beyinden gelen çıkan kontrol yolları, davranışın süregiden sonuçlarını izlerler ve pekiştirme süreçleri ile ilişkili olabilirler.

Prosedüral bellek ise başlıca motor becerilerin öğrenilmesi ile ilgilidir, serebellum ve bazal gangliyonların işlevidir. Ayrıca bellek, hatırlanacak içeriğin geçmişe (retrospektif bellek) veya geleceğe (prospektif) ait olup olmadığına göre de sınıflanabilir (50,43)

2.3.3.1. Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi

Asosiyatif öğrenme ve örtük (dekleratif olmayan) bellek, esas olarak amigdala çekirdeği ve bunun yanı sıra striatum ve nükleus akumbensin fonksiyonunu gerektirir. Dekleratif bellekte ise, depolama kortekste yer alıyor gibi görünse de, hipokampüs ve mediyal temporal lobun diğer yapılarını ilgilendirir. Dekleratif bellek bilginin sırasıyla neokortikal assosiyatif alanlardan, parahipokampal korteks, entorinal kortekse, dentat girus, CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus)'den tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alana ve sonrasında asosiyatif alana ulaşan bağlantılar ile işlenerek

öğrenildiği düşünülür. Birçok elektrofizyoloji ve lezyon çalışmaları bu tip öğrenme için hipokampusün kritik bir yapısı olduğunu savunan önermeleri desteklemektedir (57) .

2.3.4. Kognitif Fonksiyonlar ve Belleğin Elektrofizyolojisi

2.3.4.1. Sinaptik Plastisite

“Tekrarlayan girişli devre” modeli öğrenme süreçlerini açıklayabilecek nöral devrelerle ilgili ilk görüşlerden biridir. Böyle bir devrede bir nöron diğerini uyarır; bu nöron da, direk veya dolaylı olarak aynı nöronu uyarır. Böyle bir devre, bir kez aktive olduğunda sinyal sürekli olarak devreyi dolanacaktır. Donald Hebb teorisine göre bir A nöronu B nöronunu tekrarlayan bir şekilde uyardığı zaman hücrelerden birinde veya her ikisinde bazı metabolik veya morfolojik değişiklikler olur ve bu değişiklikler A-B hücreleri arasındaki sinapsın etkinliğini artırır. Bellek hakkındaki bugün geçerli kabul edilen düşünce, bu kuralın uzantısıdır (51).

Çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler nöroplastisite olarak tanımlanabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıtıdır. Sinaptik plastisite fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler ile birlikte. Bu değişiklikler arasında dendritlerde dallanmanın artması/azalması, mevcut nöronların sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler sayılabilir (52). Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir.

2.3.4.2. Postsinaptik potansiyeller:

Lokal nöron gruplarından yeteri kadar uzaklığa yerleştirilmiş düşük empedanslı ekstrasellüler mikroeletrotlar kullanılarak kayıtlanan sinyallere lokal alan potansiyelleri (LAP) denir. Düşük impedans ve elektrodun pozisyonu sinyale katkı sağlayan çok sayıda nöronun aktivitesinin kaydını sağlar. Filtrelenmemiş sinyal, elektrot ucundan 50-350 μm uzaklıktaki hücrelerden gelen aksiyon potansiyellerinin (53) ve elektrot ucundan 0.5-3 mm mesafedeki daha yavaş

iyonik olayların (54) toplamını yansıtır. Alçak geçirgen filtreler (cut off: 300 Hz) sinyalden spike komponentini uzaklaştırır ve düşük frekanslı sinyali geçirir.

Voltmetre (A/D çevireçlerle beraber) mikroelettrot ile referans elektrot arasındaki elektriksel potansiyel farkını ölçerler. Referans elektrodun bir ucu voltmetreye (voltmetrenin diğer ucuna mikroelettrot) bağlanır ve diğer ucu ekstrasellüler ortamla eş bileşime sahip ve onunla devam eden bir ortama yerleştirilir. Böyle bir sistem ile basit bir sıvıda bir denge değeri etrafında hafif dalgalanmalar yapan bir potansiyel farkı kaydedilir. Bu dalgalanmalara termal gürültü denir ve ortamdaki iyonların ve elektrottaki elektronların rastgele hareketlerinden dolayıdır. Ancak mikroelettroda yakın olan nöronlarda iyon kanallarının açılması ekstrasellüler ortamdan hücre içine yönelen (veya tersi yönde) iyon akımlarının oluşması, lokal ekstrasellüler ortam ile kayıdedici elektrodun içi arasında var olan potansiyel farkında daha büyük değişikliklere neden olur. Kaydedilen potansiyel tüm lokal akımların toplamının neden olduğu potansiyeli yansıtır. LAP'nin, gözlemlenen alanın çıktısını yansıtan spike verisinin tersine, bu alana giren eşzamanlı girdiyi yansıttığına inanılır. LAP'nde potansiyel farkındaki hızlı dalgalanmalar filtrelenir ve sadece yavaş dalgalanmalar kalır. Hızlı dalgalanmalara aksiyon potansiyelinin içe veya dışa yönelen kısa akımları neden olur. Aksiyon potansiyelleri LAP'nde yer almaz. Bu nedenle LAP dokudaki daha süreli akımların, tipik olarak da somato-dentritik akımların sonucudur. En belirgin yavaş akım postsinaptik potansiyeldir (PSP). Eksitatör ve inhibitör PSP'ler LAP'nin en önemli bileşenleridir (55,56). LAP değişimlerini yaratan hücrelerin geometrik yapısı önemlidir. Örneğin piramidal hücrelerde dentritler bir yöne soma diğer bir yöne bakar. Bu geometride, "dentritler eş zamanlı olarak aktive olduğunda güçlü bir dipol meydana gelir. Dentritlerin daha radyal olarak yerleştiği hücrelerde her bir dentritin soma ile arasında olan potansiyel farkı zıt yöndeki dentritler tarafından nötrlenme eğilimindedir. Bunun sonucu olarak da tüm dentritler eş zamanlı olarak aktive olduklarında çok daha küçük bir potansiyel farkı oluşur. Böylece LAP'ndeki değişiklikler eş zamanlı dentritik olayları yansıtır.

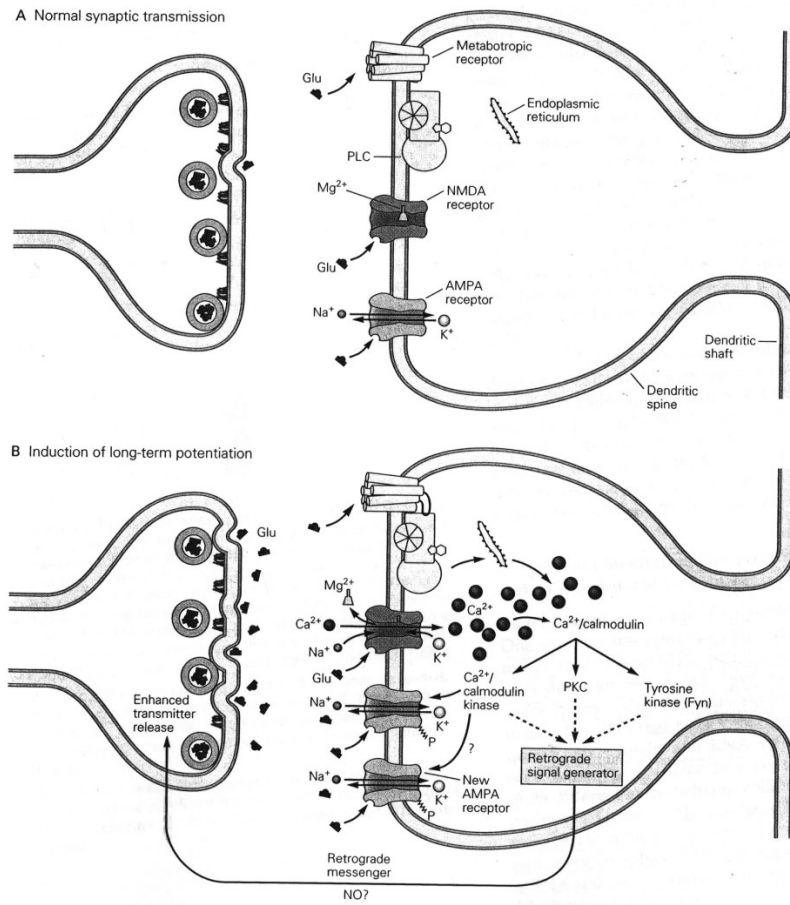
2.3.4.3.Sinaptik Plastisitenin Elektrofizyolojik Göstergeleri:

Elektrofizyolojik olarak sinaptik etkinliğin gücünün, uyarı şiddeti ve koşullarında değişme olmamaksızın bir süreliğine öncesinden daha farklı büyüklükte kaydedilmesine sinaptik plastisite denir. Uyarı Çifti Kolaylaşması (paired pulse fascilation, UÇK) ve Uzun Dönemli Güçlenme (long-term potentiation, UDG) bu değişikliklerin kısa ve uzun dönemli olduğu deneysel çalışma modelleridir.

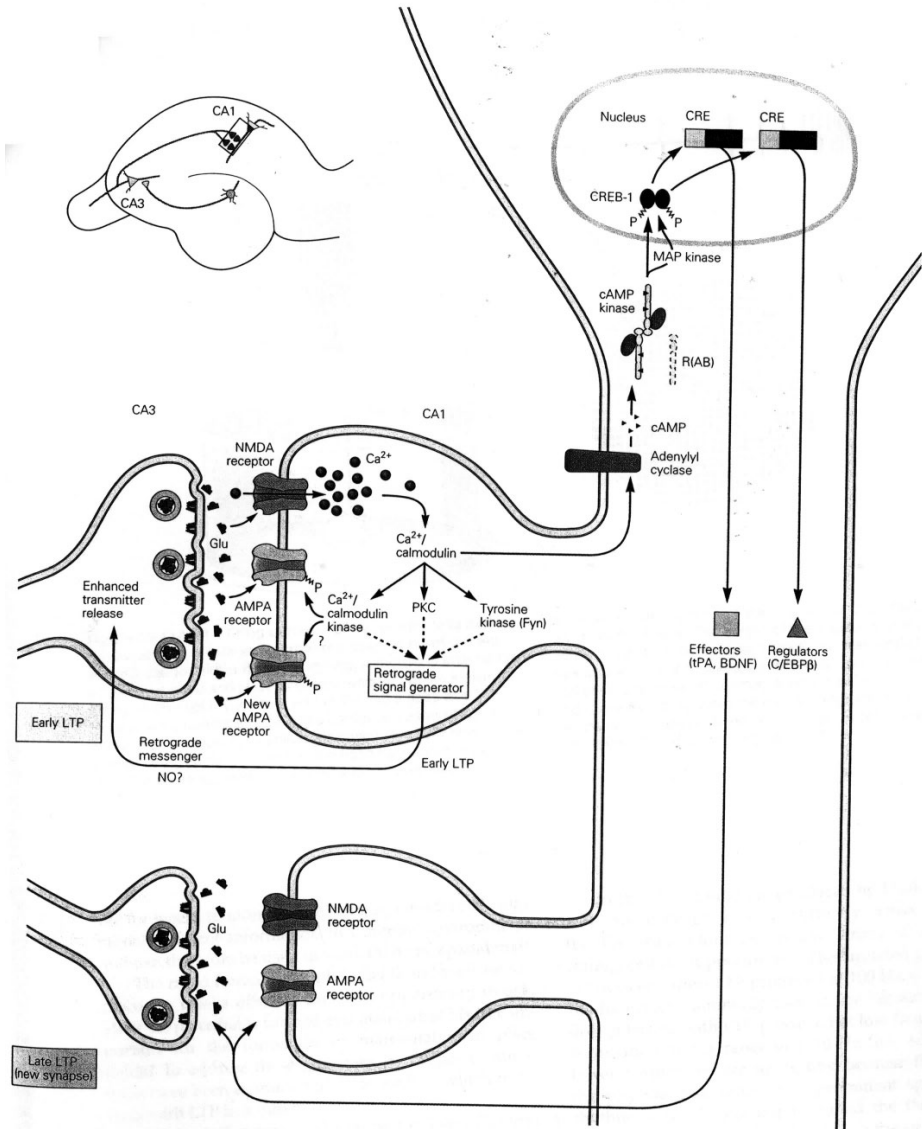
2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME

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 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. UDG'nin oluşumunda glutamatın çok önemli bir yeri vardır. Post-sinaptik membranlarda bulunan Glutamat reseptörleri, ligand kapılı iyon kanalları olan AMPA ve NMDA reseptörleridir. AMPA reseptörleri eksitator postsinaptik reseptörler gibi işlev görür. Glutamat bağlanınca kanal hem sodyuma hem de potasyuma geçirgen hale gelir. Ama daha çok sodyum girişi postsinaptik hücrede depolarize edici bir EPSP oluşturur. Tersine kalsiyum 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 iyonu NMDA reseptör kanalını bloke eder ve magnezyumun bu blokajının ortadan kalkması için membran AMPA kanallarından geçen akımla önemli derecede depolarize olmak zorundadır. Bu da bize, uzun süreli pekiştirme mekanizmasının tamamlanması için neden yüksek frekanslı presinaptik aksiyon potansiyellerinin gerekli olduğunu açıklar: Düşük frekanslarda, magnezyum iyonunu bloke ettiği kanaldan kaldırmak için gerekli olan 20-30 mV'luk depolarizasyonun sağlanması için, AMPA-reseptör EPSP'lerinin zamansal birikimleri yetersiz kalır ve NMDA reseptörleri açılmaz. Depolarizasyon yeterli olduğu zamansa NMDA reseptörleri açılarak postsinaptik hücreye kalsiyumun girişini sağlar. Sonra kalsiyum postsinaptik hücrede, farklı iki protein kinazın sürekli aktive olduğu, ikincil haberci kaskadını aktive eder ve de postsinaptik nöronun glutamata duyarlılığını artırır. Bu ikinci 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, kalsiyum hücreye girer, kalmoduline bağlanır ve bu bağlanma adenilat siklazın aktivasyonu ve cAMP oluşumuyla sonuçlanır. Daha sonra cAMP, cAMP Kinaz ve MAP Kinaz'la fosforillenir ve nükleusa gidip CRE bölgesini uyarır.

Bunun sonucu protein sentezi ve yeni sinaps formasyonu gibi yapısal değişiklikleri içeren bir süreç başlar. Yeni sinaps formasyonu sinaptik güçlenmeyi uzun süreli kılar (58) (Şekil 2.4-2.5).



Şekil 2.4 UDG'nin nörokimyasal mekanizması (59).

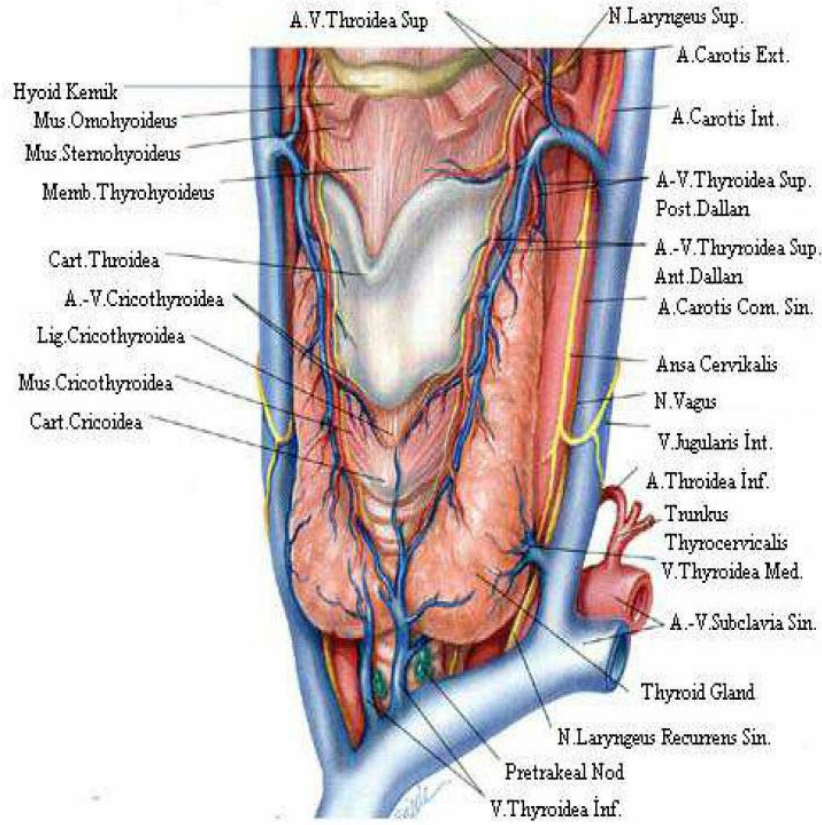


Şekil 2.5 UDG'nin moleküler mekanizması (60).

2.5. TİROİD BEZİ VE HORMONLARI

2.5.1.Tiroid Bezi Anatomisi ve Histolojisi

Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanması olan tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür. Tiroid bezi boyun ön tarafında iki lobdan oluşur. İsthmus ile birbirine bağlanır (61,62). Yaklaşık olarak 10-20 gram ağırlığındadır. Erişkinlerde her lob yaklaşık 2.5-4 cm uzunluğunda 1.5-2 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır (63). Her bir lob trakea lateralinde yer alır. Arka iç tarafta trakea ve özafagus, arka dış tarafta karotis kılıfı, ön dışta sternokleidomastoid kas ve strep kasları (sternohiyoid, sternotiroid, omohiyoid ventral süperior) ile sınırlandırılmıştır (61,64,66). Tiroid bezinin başlıca arterleri; eksternal karotidden çıkan superior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan ve daha büyük olan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj ise superior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroid bezinin lenfatik drenajı da oldukça fazladır. Tiroidin inervasyonu ise servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (63,65).



Şekil 2.6 Tiroid Anatomisi ve Tiroidi Çevreleyen Servikal Yapılarla İlişkisi (66).

Tiroid bezi, follikül denilen yapılardan oluşur. Folliküllerin içinde kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Follikül duvarı tek sıra tiroid follikül epitel hücrelerinden oluşur. Follikül hücreleri tiroglobülin (Tg) sentezler. Tiroglobülin, hücre yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığı ile follikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka parafolliküler hücreler (tiroid medüller C hücreleri) vardır. Parafolliküler hücreler, vücut kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonin hormonunu salgılar (63,65) (Şekil 2.6).

2.5.2. Tiroid Hormon Sentez Basamakları

Tiroid hormon sentez ve sekresyonundaki basamaklar şöyle sıralanabilir:

- 1- İyodun aktif olarak tiroid bezi tarafından tutulumu ve oksidasyonu (oksidasyon).
- 2- Tiroglobulin sentezi ve metabolizması.

- 3- Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu).
- 4- İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması (koupling, kenetlenme).
- 5- MIT/DIT, T4 ve T3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi.
- 6- MIT ve DIT'lerin deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması (67).

2.5.2.1. İyodun Tutulumu ve Oksidasyonu

Özellikle süt, et, tahıl, sebze, vitamin preparatları ve ilaçlar ile oral yoldan alınan iyot, iyodide indirgenerek üst gastrointestinal sistemden emilir (68). Bunun yanında deri, akciğerler, mukoz membranlardan da iyot emilimi olmaktadır (69). Tiroid hormon sentezinde birinci ve hız kısıtlayıcı basamak, iyodidin hücre membranını geçerek tiroid folliküler hücresi içine girmesidir (69,70). İyodun tiroide transportundan tiroid follikül hücrelerinin bazal membranında yer alan "Sodyum/İyodid symporter " (NIS) adı verilen bir protein sorumludur (71). Tiroid içine alınan iyodid hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için tiroid peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve iyodun bağlanacağı protein olan tiroglobulin (Tg) gereklidir. TPO, demir (hem) içeren bir enzimdir ve aktivitesi için H_2O_2 gereklidir. TPO enzimi tiroid hücresinin apikal membranında yer alır. Tiroid içindeki iyodid havuzunun az bir kısmını diyetle alınan iyodid oluştururken, büyük kısmını iyodotirozinlerin deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi için iyoda ihtiyacı olan tiroid bezinin, iyoda karşı yüksek bir afinitesi vardır. Tiroid bezinin iyoda karşı olan afinitesi, tiroid bezinin uyarıldığı bazı durumlarda (iyottan fakir diyet, TSH, tiroid stimüle edici immünglobulinler, bazı ilaçlar) birkaç katına çıkabilir. Bromid, perklorat, nitrat, tiyosiyanat, teknesyum perteknetat gibi anyonlar, iyodür transportunu inhibe ederler (69,70).

2.5.2.2. Tiroglobülin sentezi ve metabolizması

Tiroglobülin, yaklaşık 650.000 dalton molekül ağırlığında, tiroid folliküler hücrelerinin ribozomlarında sentezlenen, golgi alanlarında glikolize edilen bir glikoproteindir (68,72). Tiroglobulinin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır (73). Tiroid bezine aktif transport ile alınan iyodür, MIT ve DIT oluşturmak üzere tiroglobülin

glikoproteininde bulunan tirozin aminoasit kalıntılarına; 3^o ve 5^o pozisyonlarında bağlanır. Tiroid bezine alınan iyodür, tiroglobülin glikoproteinindeki tirozin aminoasit kalıntıları ile reaksiyona girmeden önce tiroid peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar. Tiroid fagolizozomlarında hidrolize olmamış az miktarda tiroglobulin, salgılanan iyodotironinlerle birlikte dolaşıma geçer. Serumda ölçülen tiroglobulin düzeyi tiroid aktivitesi ve tiroidden kaçak hakkında indirek bilgi verir (74). Tiroglobulin sentezi TSH kontrolü altındadır. Tiroglobulinin kandaki düzeyi dışardan TSH verilince artar, tiroid hormonu tedavisi sırasında azalır.

2.5.2.3. Tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyon)

Tiroid bezinde peroksidaz enzimi ile okside olan iyot, tiroglobulin molekülü üzerindeki tirozine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki monoiyodotirozin (MIT) bileşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur.

2.5.2.4. İyodotirozinlerin iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturmaları

İyodotirozin oluşumundan sonra, tiroglobülin molekülü içinde iyodotirozinlerin birleşmesi gerçekleşir. İyodotirozinlerin birleşmesi, tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği oksidatif bir reaksiyondur. Bir MIT ve bir DIT'in alanin zincirini kaybederek birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'in birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme "koupling" denir. Tiroid peroksidaz enzimi oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin birleşmesini katalizleyerek (kenetlenme) T3 ve T4 sentezini sağlar. Tiroglobulin üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oranlar azalır. Diyetle yeterli miktarda iyot varlığında, ortamda bulunan tiroid hormonlarının %93'ü tiroksin (T4), %7'si triiyodotironin (T3) şeklinde bulunur.

2.5.2.5. MIT/DIT, T4 ve T3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi

Tiroid hormonlarını içeren tiroglobulin, follikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır. Kolloid, follikül lümenini dolduran ve sürekli yenilenen bir yapıdır. Vücuttaki iyot havuzunun

önemli bir kısmı kolloid içinde bulunur ve her gün %1 kadarı bu döngü içinde yenilenir. Tiroid hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara ulaşabilmesi için tiroglobulinden ayrılması gerekir. Tiroid hormonlarına ihtiyaç durumunda önce kolloid maddesi folliküler hücre ile kontakt kurmalıdır. Kolloid maddenin endositoz ile folliküler hücre içine alınması TSH'nın kontrolü altında gerçekleşir. TSH sekresyonu sonucu endositoz ile folliküler hücre içine alınan kolloid damlacıkları, lizozomal enzimler yardımıyla tiroglobulinden ayrılıp MIT, DIT, T3 ve T4'e serbestleştirir. T3 ve T4 hücre içinden dolaşıma verilir. Tiroid bezinden salınan en önemli hormon T4'dür. Vücuttaki total T3'ün ancak %15'i tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur (75,76).

2.5.2.6. MIT ve DIT'ların deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması

Tiroglobülinin proteolizinden sonra serbestleşen MIT ve DIT'in deiyodinasyonu, iyodotironin deiyonidaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir ve ortaya çıkan iyodür, tiroid bezi tarafından tekrar tekrar kullanılır. Tirosinin monodeiyonidasyonu, değişik dokularda üç farklı deiyonidaz enzimi tarafından katalize edilir .

1- Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) (D1)

2- Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) (D2)

3- Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) (D3)

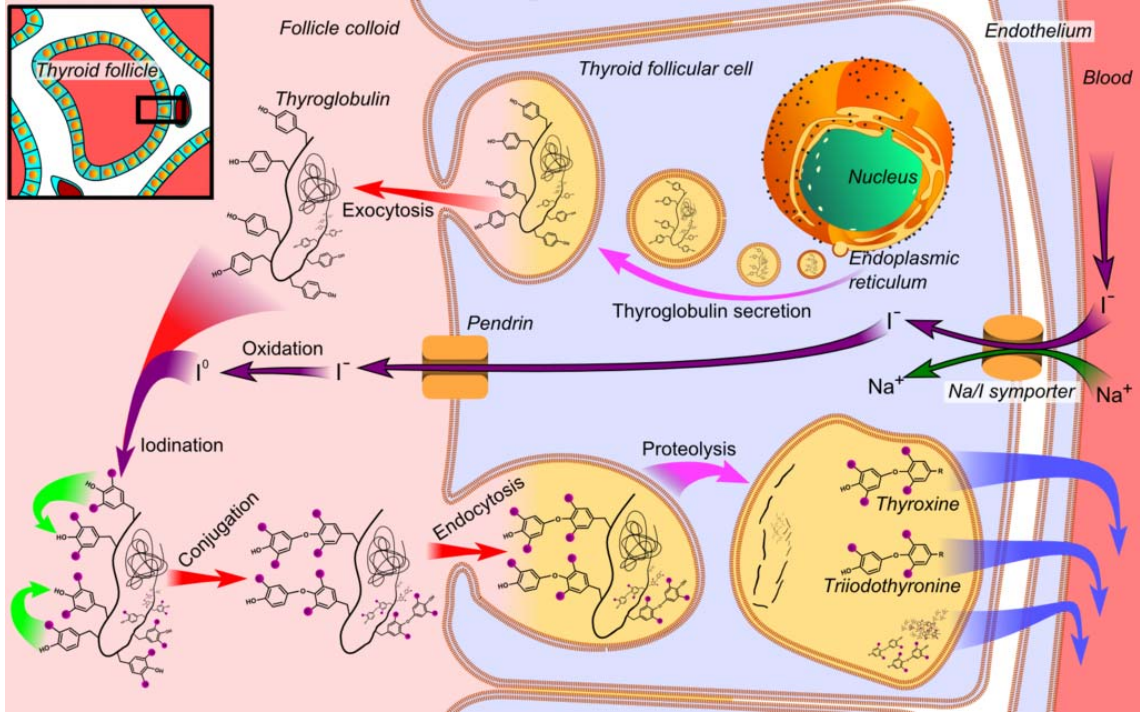
Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) iyodotironinin iç (5) ve dış (5') halkalarının deiyodinasyonunu katalize edebilen tek enzimdir. T4'ün 5' monodeiyodinasyonu ile T3; 5 monodeiyodinasyonu ile rT3 (reverse triiyodotironin) oluşur. Bu dönüşüm serum T3 düzeyinin büyük kısmından sorumludur. Dolaşımdaki T3'ün sadece %15-20'si tiroid bezi tarafından salgılanır. Dolaşımdaki T3'ün %80'lik bölümü ise periferik dokulardaki MDI-I enzimi ile T4'ten meydana gelir. Propiltiourasilin 5' monodeiyodinasyon basamağına inhibitör etkisi vardır. İnsanlarda MDI-I aktivitesi karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde bulunur. Fetusta MDI-I düzeyi düşük olduğu için fetusun dokularında T4'ün T3'e dönüşümü göreceli olarak düşük olur (76,77).

Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) sadece dış halka üzerinde etki gösterir. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. MDI-II özellikle beyin için önemlidir. İnsanlarda MDI-II

aktivitesi tiroid, kalp, beyin, spinal kord, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, keratinosit, plasenta, böbrek ve pankreasta bulunur. Hipotiroid fetusta MDI-I aktivitesi düşer, MDI-II aktivitesi artar. Böylece hipotiroid fetus T4'ü karaciğerden beyine yönlendirerek beyin ve hipofizde hücre içi T3'ün kaynağı olan T4'ü yükseltir (76,78).

Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) plasenta, santral sinir sistemi, fetal karaciğer hemanjiomlarında eksprese olur. T3 ve T4'ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir. MDI-III T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. rT3 ve T2 inaktif hormonlardır. MDI-III fetal yaşamda yüksek düzeylerde bulunur. Enzimdeki bu yükseklik fetustaki düşük T3 ve yüksek rT3'ten sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca annedeki artmış T4 döngüsünde de plasentadaki MDI-III'ün önemli rolü vardır (79,80).

T4'ün vücutta tek kaynağı tiroid bezidir ve T4 düzeyi, T3'ten 50 ile 100 kat daha fazladır. T4'e göre T3'ün metabolik potansiyeli 3-4 kat daha yüksektir. Dolaşımdaki yarı ömürleri gözönüne alındığında T3'ün yarılanma ömrü T4'e göre çok kısadır. T3'ün yarılanma ömrü 6-24 saat iken, T4'ün yarılanma ömrü 6-9 gündür. Yenidoğanda ise T4 yarılanma ömrü erişkine göre daha kısa ve 3.6 gündür. rT3 metabolik olarak inaktiftir. Tiroid fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesinde serumda T3 ve T4'ün biyolojik olarak aktif olan serbest formlarının ölçülmesi gereklidir. Hücre içine girerek esas hormonal etkinliği sağladığı için metabolik aktivitenin göstergesi serbest hormon düzeyleridir. Serum T4 değerinin yaklaşık %0.03'ü, T3'ün ise %0.3'ü serbest halde bulunur (69) (Şekil 2.7).



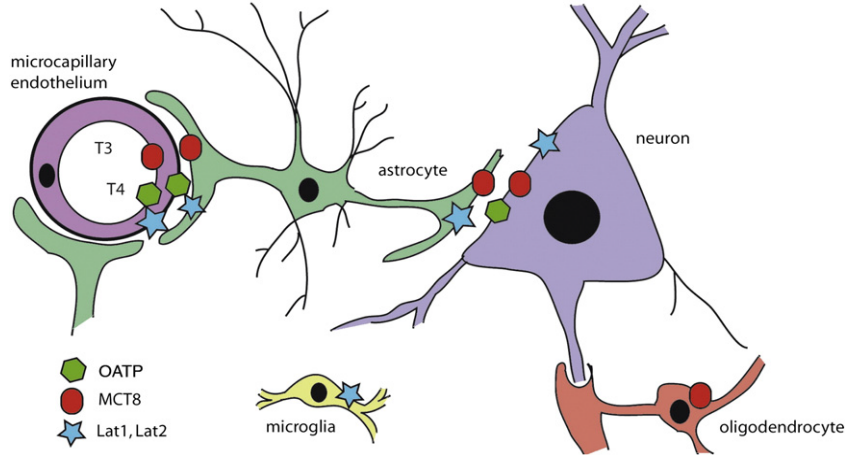
Şekil.2.7. Tiroid Hormon Sentezi (104).

2.5.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etkileri

Tiroid hormonları tiroid folliküler hücrelerinden dolaşıma verildiklerinde plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. En önemli T4 taşıyıcı proteini, tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. T4'ün %70'i TBG'e, %10'u albümine, %20'si tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA)'e bağlanarak taşınır. T3 en çok TBG'e (%40-60) ve albümine bağlanır. TBG, TBPA ve albümin karaciğerde sentez edilir. Fetüste bu proteinlerin üretimi gestasyonun son yarısında progresif olarak artar. Östrojen ile fetal hepatik TBG üretimi artar. Gebelik boyunca plasental östrojen ve fetal tiroid hormon üretiminin artışı gestasyonun son yarısında TT4 ve sT4'ün artmasına neden olur (81). Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest formdaki tiroid hormonlarıdır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez. Taşıyıcı protein anomalileri klinik belirti vermez ve tedavi gerektirmezler (67).

2.5.3.1. Tiroid Hormon Taşıyıcıları

TH aminoasit türevi hormonlardır ve organik anyon taşıyıcıları (Oatp1c1, Oatp1a2 ve Oatp1a4), L tipi aminoasit taşıyıcıları (Lat1 ve Lat2) ve monokarboksilat taşıyıcıları (MCT8 ve MCT10) aracılığı ile hücre zarından hücre içine taşınır (96). MCT8, primer TH taşıyıcısı olarak bilinmektedir (82,83). L-sistin ve L-glutamat sodium bağımsız değiştirici (xCT) olan değişmiş aminoasitleri negatif olarak taşıyabilen başka bir aminoasit taşıyıcı daha vardır ki, Lat taşıyıcılara yakın özellikler gösterir. (84). Kemiricilerde TH'nın giriş yolu, koroid pleksus yoluyla beyin omurilik sıvısına (BOS) giren bazı TH ile serebral dolaşım ve kan beyin bariyeri yolu ile olur. T4, TH bağlayıcı protein olan transtiretin (TTR) ile beyne taşınır. Kan yolu ile beyne taşınan T4, endotel hücreler üzerinden geçer ve astrositlerin yüzeyinde bulunan Oatp1c1 hücre zarı taşıyıcı protein aracılığıyla, astrositler tarafından alınır. Astrositlerde D2 ile deiyonize edilerek T3 üretilir. T3, MCT8 aracılığı ile hücre dışına çıkar ve yine MCT8 aracılığı ile oligodentositler ve nöronlar tarafından hücre içine alınır. Hücre içinde T3, ya yer değiştirip THR'ne bağlanır ya da D3 aracılığı ile biyolojik olarak inaktif olan T2'ye metabolize olabilir. İnsanlarda MCT8 eksikliğinin şiddetli zeka geriliği, kas hipotonisi ve hipoplazisi gibi kemiricilerden daha büyük nörolojik hasara yol açtığı bildirilmiştir. İnsanlarda gelişmekte olan nöronlarda mevcut olmayan, gelişen sıçan beyinde tanımlanan Lat2'nin bu durum için bir aday olduğu ileri sürülmüştür (85-86). Beyin nöronlarında MCT8, T3'ün nöronal alınımı için esastır. MCT8 yetersiz farelerde T3 ve T4'ün beyne alınımı azalır. MCT8 serebral mikrodamarlarda tanımlanmıştır ve insan, fare ve sıçan beyinde Kan Beyin Bariyerinde gösterilmiştir (KBB). Oatp1c1 insan KBB'inde çok az, fare ve rat KBB'de güçlü olarak ekspre edilmiştir. MCT8 yetersiz farelerde Allan Herndon Dudley Syndrome (AHDS) hastalarda bulunan nörolojik değişikliklerin farelerde gözlemlenmemesinin nedeni olarak Oatp1c1'in insanlara oranla farelerde daha yüksek olarak bulunması gösterilmiştir. Oatp1a2 ve Oatp1a4 beyinde ekspre edilmiştir. Lat1 ve Lat2 beyin kapiler endotel hücrelerinin luminal ve abluminal membranlarında ekspre edilmiştir. xCT oksidatif strese karşı nöronları korur (84,87,96,97) (Şekil 2.8) .



Şekil 2.8 Beyin hücrelerinde tiroid hormon taşıyıcıları (97).

2.5.3.2. Tiroid Hormon Reseptörlerinin Rolü

TH, ağırlıklı olarak nükleer THR'ne bağlanarak biyolojik etki gösterir, fakat belirli nongenomik etkileride öne sürülmüştür (88-89). Bu reseptörler beyinde hormonal sinyali hücresel bir yanıtı uyum sağlamada merkezi bir role sahiptirler (90-91). Beyindeki T3 biyoyararlanımı, TH miktarına, kan-beyin bariyeri yoluyla taşınmasına, T4'ün D2 ile deiyonizasyonuna ve D3 tarafından yıkımlanmasına bağlıdır. THRleri T3'ün biyolojik aktivitelerinin çoğunu düzenler (92-95). THR α ve THR β olmak üzere iki tip TH reseptör geni ve TR α 1, TR α 2 ve TR β 1, TR β 2 olarak dört farklı reseptör izoformu vardır ve bunlar arasında sadece TR α 1, TR β 1 ve TR β 2 T3 bağımlı nükleer transkripsiyon aktivatörleri olarak kabul edilir. En yaygın mutasyonlar TR β 2 alt tipinde meydana gelmektedir. T4'ün çoğu hücreye girdiğinde iyodunu kaybederek T3'e döndüğünden genelde reseptör bağlama alanlarının çoğu T3 tarafından işgal edilir. Tiroid Hormonu reseptörleri (THR), steroidler, vitamin D3, retinoik asit, prostaglandinler, terpenler, farnesoids ve yağ asitleri gibi maddelerinde reseptörünü içeren, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir.

Beyinde her iki tip THR geni bulunur. Yetişkin sıçan beyinde tüm THR'nin %70-80'inden daha fazlası THR α 1 izoformudur. Bu reseptör proteinler baskın olarak beyin ve beyincikte bulunur. Hem insanlarda hemde kemiricilerde THR α 1 izoformu fetal beyin gelişimi esnasında önemli bir rol oynar. THR α 1 mRNA fetal sıçan beyinde nöral tüpte embriyonal 11. günde, diansefalon ve ventral rombensefalonda embriyonal 12. günde tespit edilmiştir (98). Bu bölgelerde bulunan THR'nin gebeliğin erken

dönemlerinde maternal T4'den üretilen T3'ün biyolojik etkilerini düzenlediğine inanılır. THR β izoformları daha çok postnatal dönemde hipokampal piramidal ve granül hücreleri, paraventrikular hipotalamik nöronlar ve beyinciğin purkinje hücreleri gibi spesifik nöronlarda tanımlanmıştır (99). THR β izoformları baskın olarak görme ve işitme sistemlerinin gelişimi üzerine TH'nın etkilerini düzenler (100). THR eksikliğinin hipotiroidizmde görülen anormal beyin gelişimine yol açmayabileceğini, T3 eksikliğinin daha zararlı olduğunu öne süren çalışmalarda mevcuttur (90). Bernal (90) THR α 1 knock out farelerde, fareler hipotiroidi olsa bile normal beyin gelişimine sahip olduğunu göstermiştir. THR α 1 yokluğunun gelişim esnasında serebellar granül hücre göçünün etkilenmediği başka bir çalışmada da öne sürülmüştür (101). TR α 1 mRNA beyinde hem nöronal hem de glial hücre tiplerinde yaygındır. TH'larının astrositlerin fonksiyonunu değiştirdiğini gösteren çok sayıda deliller olmasına rağmen, astrositlerde THR'nin varlığı tartışmalıdır (102-103). Astrositlerdeki THR'nin varlığı, oligodentrositler ve nöronlar ile karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir. TH'nın embriyonal beyin gelişimi üzerine etkilerinin TH'nın miktarına, selenoenzimlerin ve TH taşıyıcılarının varlığına, THR'nin fonksiyonlarına bağlı olarak, beyin farklı bölgelerinde ve farklı gelişim aşamalarında değişiklik göstermektedir (87).

2.5.4. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizmaları

Tiroid hormonlarının etki mekanizmaları genomik ve nongenomik olarak iki şekilde ele alınmaktadır. Genomik etki mekanizması tiroid hormonunun hücre nükleusundaki transkripsiyona etkisini açıklamaktadır. TR α 1, TR β 1 ve TR β 2 reseptörleri, hedef genlerin promotor bölgelerine bağlanan tiroid hormonu yanıtı element (THYE) olarak tanımlanırlar. Ligand bağlı olmayan tiroid hormonu reseptörleri, THYE'lerini ve ko-reseptörleri bağlar ve transkripsiyona izin verilmeyen bir kromatin yapısını sürdürür. T3 bağlanması, ko-reseptörlerin ayrılması, ko-aktivatörlerin takviyesi ve transkripsiyona izin veren yeni modellemenin oluşması ile sonuçlanır. Tiroid hormonu reseptörleri , hormon yokluğunda bile gen ifadenmesini etkileyebilirler (105). Geleneksel mekanizma T4'ün T3'e dönüşümü ve T3'ün intrasellüler nükleer tiroid hormon reseptörlerine bağlanıp transkripsiyonu modüle etmesidir (106-107). Ciddi nörogelişimsel hasarlara tiroid hormon eksikliğinin yol açması bilinmekte iken, nükleer tiroid hormon reseptörlerinin yokluğu gelişim üzerinde çok az bir etkiye sahiptir (108,109). Bu

durum ya ligand bağı olmayan tiroid hormon nükleer reseptörlerinin hipotiroidizmin sonuçlarına aracılık etmesi ile ya da nükleer olmayan tiroid hormonu reseptörlerinin varlığı ile açıklanabilir (110).

Tiroid hormonunun nongenomik etki mekanizmaları son çalışmalarla izah edilmiştir. Tiroid hormonunun genomik olmayan etkileri Ca^{+2} , cAMP ya da protein kinaz sinyal kaskadlarının aracılık ettiği tahmin edilen çeşitli fizyolojik süreçleri kapsar (111). Genomik olmayan etki alanları plazma zarı, sitoplazma, hücre iskeleti ve alt hücrel organellere lokalizedir. Membran reseptörü olarak Integrin- α vb5, T4'e yüksek affinite gösterir ve MAPK (ERK1/2) sinyal yolağını aktive ederek nükleer reseptör fosforilasyonunu, anjiogenez indüksiyonunu ve hücre büyümesini indükler (112). Integrinler sinir sistemi gelişimi boyunca mevcuttur (113) ve nöronal göçü (114) ile apoptozisi (115) düzenlerler. Ayrıca sitoplazmik T3/TR β 1'in fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)'ı aktive ettiği ve hipoksi ile indüklenen faktör 1a ifadenmesini post-transkripsiyonel olarak düzenlediği gösterilmiştir (111). Diğer yandan diiodotironinin (T2) mitokondriyal sitokrom-c-oksidad Va'ya ve T3 p28 ve p43 denen TR α izoformlarına bağlanarak, mitokondrilerdeki hızlı termojenik yanıtlara aracılık eder (116). Ayrıca tiroid hormonları MAPK p38 65 izoformunu ve protein kinaz C'yi (117-118) kapsayan diğer ikincil haberci yolları da düzenleyebilir. Hızlı tiroid hormonu sinyali, hücre içi habercileri fosforilasyon yoluyla sodyum kanal fonksiyonunu düzenleyebilir (119).

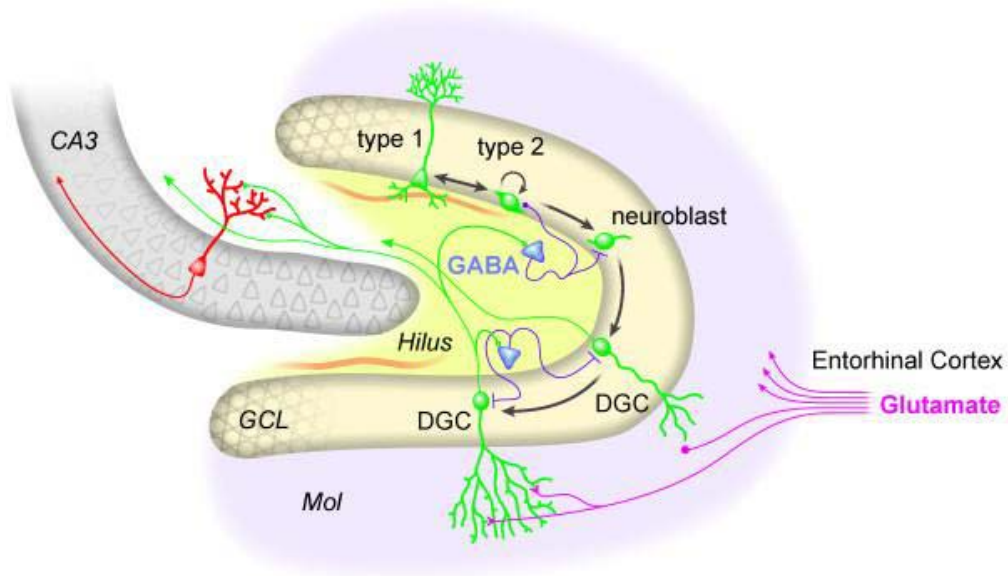
2.5.5. Tiroid Hormonları Ve Nörojeniz

2.5.5.1. Embriyonik ve Yetişkin Tip Nörojeniz

Nöral kök/progenitör hücrelerin çoğalma ve varolan nöral ağlara katılan yeni nöronlara dönüşme süreçlerine nörojeniz denir. Nörojeniz embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra lateral ventrikülün subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampusun subgranüler bölgesi (SGZ) ile sınırlıdır (120). Nörojeniz bu iki bölgede yaşam boyunca devam eder (121). Merkezi sinir sistemi embriyonik dönemde ektoderm tabakasının sinir tüpünün duvarlarından gelişir (nöralizasyon). Gelişimin 3 aşaması; hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşmasıdır. Nöroblast denen bir çok yavru hücre ventriküler bölgeden pia'ya doğru yayılım gösteren ince

fiberlerle (radyal glial hücreler) birlikte ilerleyerek göç ederler. Bu hücrelerin nöron görüntüsüne büründüğü ve özelliklerini göstermeye başladığı aşama, hücre farklılaşması aşamasıdır. Önce nöron farklılaşması sonra astrosit ve ardından oligodendrosit farklılaşması oluşur. Farklılaşan nöronlar bağlantılarını oluşturmaya ve işlevsel devreler kurmaya başlar (122).

Erişkin nörogenezde yeni nöral tabaka oluşumu olmaz. Oluşmuş tabakalara yeni olgunlaşmış nöronlar eklenir. İnsanlarda ve bazı memeli türlerinde yetişkin dönemde yeni nöronlar yapma yeteneği gösteren birkaç beyin bölgesinden biri hipokampüsdür. Dentat girusun subgranüler bölgesinde bulunan progenitörlerden yeni doğan nöronlar türer. Bunlar granül hücre tabakasına göç eder, gelen afferentleri alarak ve fonksiyonel efferentleri dağıtarak var olan devre ile birleşirler. Yeni nöronların üretimi hipokampal fonksiyonda önemli bir rol oynar (57). Hipokampüsta erişkin nörogenezin başlıca hücre ve aşamaları Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9 Hipokampüste Erişkin Nörogenez.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261815/figure/F1/>)

SGZ'deki radyal hücre popülasyonu pasif NSCs (tip 1 hücreleri)'ine karşılık gelir. Her ikisinde aktif bir şekilde astrosit ve nöroblast üreten nonradyal NSCs ile birlikte var olurlar. Nöroblastlar granül hücre tabakasına (GCL) göç ederler ve dentat granül hücrelerine (DGCs) dönüşürler. Yeni doğan dentat granül hücreleri moleküler tabakada(Mol) EC'den girdi alabilmek ve CA3

piramidal nöronlarına (kırmızı) aynı zamanda hilar internöronlarına (mavi) projekte olabilmek için yavaş yavaş karmaşık dentritik dallanma göstermeye başlar.

2.5.5.2. Nörogenezin Tiroid Hormonları tarafından Kontrolü

Gelişmekte olan beyin dokusu, T4 ve T3'ün en önemli hedef organlarından biridir. Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının fizyolojik fonksiyonu, gelişimin belirli aşamalarında farklılaşma ve olgunlaşma programlarını başlatan bir zamanlama sinyali sağlamaktır. Tiroid hormonları beyin gelişimi süresince, miyelinizasyon, nöral ve glial hücre farklılaşması, nöronal göç, sinaptogenesis gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler (92). Tiroid hormonunun oligodendrosit öncüllerinin üretimini azalttığı ve oligodendrosit farklılaşmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (123). Gelişim süresince nörojenik öncül üretimini $THR\alpha$ 'nın blokajı inhibe eder (124). Nöronal progenitörlerin postmitotik canlılığını sürdürmesini tiroid hormonu azaltır (125). Ayrıca onların göçünü, dallanmasını ve spesifik fenotipik işaretleyicilerin ifadesini etkiler (126). Tiroid hormonunun astrositlerin gelişimi süresince olgunlaşmalarını ve morfolojilerini düzenlediği gösterilmiştir (127).

Fetal gelişim sırasında TH reseptörlerinin ifadelenmesi, fetal tiroid bezinin fonksiyonel olmasından öncedir (128). Nöronal indüksiyon, nörolasyon (embriyonun gelişiminde sinir dokusunun oluşması), polaritenin ve segmentasyonun yerleşimi gibi embriyonal nöronal gelişimin erken basamakları muhtemelen tiroid hormonlarından etkilenmez. Hipotiroid annelerin bebeklerinde, embriyo, tiroid işlevlerinin başlamasından (12-14. haftalar) önce plasentadan geçebilen maternal tiroid hormonlarına tam olarak bağımlıdır ve tiroid hormon takviyesi kalıcı beyin hasarlarını engeller (129,130). Fetal tiroid hormon sekresyonu anormal olsa bile maternal transfer, nöronal gelişimde koruyucu bir rol oynar (130). Hamileliğin ilk 3 ayı boyunca tedavi edilmeyen maternal hipotiroidizm, normal T4 seviyelerine ya da serum TSH seviyesindeki yükselmelere rağmen, çocuklarda düşük nörobilişsel fonksiyonlara neden olur (131,132). Ancak gebeliğin ilk yarı dönemi boyunca maternal tiroid hormonu üretimindeki eksiklik kretinizm denen tablonun oluşmasına neden olur.

2.5.6. Tiroid Foksiyon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme

Uzamsal öğrenme ve bellek bozukluğu genetik olarak hipotiroid hyt/hyt farelerde ve doğuştan hipotiroid hayvanlarda belirlenmiştir (133). T3 uygulanmış sıçanlar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında uzamsal bir görevi öğrenme görevinde kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Bu bulgu tiroid hormonlarının genomik olmayan (nongenomik) etkileri ile açıklandı (133). Bazı çalışmalarda, tiroid hormonlarının, hipokampüste sinaptik plastisite ile ilişkili olan NMDA reseptör alt birim ifadenmesini düzenledikleri ve sıçan hipokampal kültürlerinde NMDA reseptör iyon akımlarını azalttığı gösterilmiştir (134). Tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler öğrenme ve belleği etkilemektedir. Sinir sistemi gelişimi süresince, tiroid hormonu nöronal ve glial progenitörler üzerinde onların çoğalmalarını, canlı kalmalarını ve farklılaşmalarını düzenleyerek kayda değer etkiler ortaya koyar. Beyin gelişiminin kritik safhası süresince tiroid hormonu eksikliği, ciddi bilişsel ve nörolojik bozukluklara katkı yapan köklü ve sıklıkla geri dönüşümsüz morfolojik kusurlar ile ilişkilidir. Yetişkinlik döneminde risk taşıyan tiroid hormon düzeyleri, öğrenme, bellek, ruhsal durum ile kuvvetli bir şekilde bağlantılı olan hipokampus gibi beyin bölgelerinde morfolojik değişikliklerin oluşumuna sebep olabilir (57).

2.5.7. Tiroid Foksiyon Bozukluklarının UDG Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının manipülasyonunun öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temsili olan UDG'yi etkilediği çeşitli hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Gelişim süresince tiroid hormonu eksikliğinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi ile ilgili davranışsal bulgular içeren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, UDG üzerine olan etkileri araştıran çalışma sayısı, özellikle hipertiroidi durumu için yeterli değildir. Erişkin tip hipotirodili sıçanlarda, UDG'nin kontrol grubu sıçanlara göre baskılandığı konusunda çalışma bulguları arasında bir uyum vardır. Örneğin, Artış ve arkadaşları (135), %0.05 konsantrasyonda 21 gün süreyle içme suyuna 6-n-propil-2-thiourasil (PTU) ilave ederek oluşturdukları erişkin tipi hipotirodide, 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 birlikteydi (135). Benzer UDG baskılanma bulgusu 1 haftalık

olduklarında içme sularına propiltiourasil karıştırılarak hipotiroidi olmaları sağlanan sıçanlardan 2-6 haftalık olduklarında hazırlanan hipokampus kesitlerinde CA1 bölgesinde de gösterildi (136). Hipotiroid sıçanlarda gözenen CA1 bölgesinden kaydedilen baskılanmış geç faz UDG yanıtları, tiroksin tedavisi ile düzelir ve bu düzelmeye siklik-AMP yanıtı element bağlayan protein (CREB) ve mitojenle aktive olan protein kinazlar gibi. (MAPKp44/42; ERK1/2) sinyal

moleküllerinin ekspresyonundaki artış da eşlik eder (137). Ayrıca nikotin uygulamasının da erişkin tip hipotiroid ratlarda, CA1 bölgesinde geç faz UDG bozukluğunu düzelttiği ve bunun CaMKIV, MAPKp44/42 ve CREB'in bazal seviyesindeki artış ile birlikte olduğu da gösterilmiştir (138). Hipotiroidizmin hipokampus sinapslarından başka sinapslarda da benzer etkiye neden olması, bu etkinin sinir sistemi içinde daha yaygın olabileceğini düşündürür. Örneğin erişkin tiroidektomili sıçanların superior servikal sempatik ganglion sinaptik plastisitesi, normal I/O ilişkisi göstermesine rağmen bozulmuş PTP ve UDG gösterdi. Bu bozulma hipotiroid sıçan gangliyonların CaMKII, nitrik oksit sentaz-1, heme oksijenaz-2, kalmodulin, protein kinaz C (PKC), ve aynı zamanda kalsinörin seviyelerinde azalma ile birlikte idi (139). Levotiroksin (L-T4), kurşun maruziyetinin sebep olduğu hipotiroidiyi ve sıçan hipokampusünden kayıtlanan UDG'deki bozulmayı da düzeltir (140).

Gelişimin erken safhalarında tiroid hormonunun artan kan seviyesi, sıçan hipokampal formasyonda belirgin nörokimyasal ve morfolojik değişikliklere neden olur. Buna rağmen hipertiroidizmin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olan etkisini göstermek için yapılan deneysel hayvan çalışmaları literatürde çok sınırlıdır. Pavlides ve arkadaşları (141), T3 enjeksiyonu ile oluşturdukları konjenital hipertiroid sıçanlarda UDG oluşumunun bozulduğunu ve bunun uzamsal öğrenme performansındaki bozulma ile beraber olduğunu buldular. Benzer bulgular 21 gün boyunca 0,2 mg/kg/ gün tiroksin ile erişkin tip hipertiroidizm oluşturulan 9-10 aylık sıçanlarda da gösterildi. Tiroksin verilen sıçanlar uzamsal bellek görevinde önemli ölçüde kötü performans sergilediler ve elektrofizyolojik analizlerde input-output ilişkisinde azalma görüldü (133).

2.6. REAL TIME PCR (RT-qPCR)

“Real-time PCR” teknolojisi DNA'nın ya da mRNA örneklerinin çoğaltımını ve ürünlerinin miktarını tek bir tüpte tespit edebilen son yıllarda popüler olmuş bir

yöntemdir . PCR reaksiyonunda üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış ürün miktarı, bu üç adımın tekrarına bağlıdır.

- 1) Denatürasyon (90-95 °C)
- 2) Primer bağlanması (50-70 °C)
- 3) DNA sentezi (70-75 °C)

Bu üç adım bir PCR siklüsünü oluşturur.

İlk adımda, çoğaltılacak DNA denatüre edilerek tek zincirli hale getirilir. Bu DNA temiz olmak zorunda değildir ve genomik DNA, kurumuş kan gibi adli tıp örnekleri, uzun süre saklanmış tıbbi örnekler, tek bir saç teli, mumya kalıntıları, fosil gibi değişik kaynaklardan elde edilebilir. Sıcaklık 50 ile 70 °C arasında bir değere düşürülür ve primerlerin tek zincirli hale getirilmiş DNA'ya bağlanması sağlanır. Bu primerler yapay oligonükleotidlerdir (15-30 nükleotid uzunluğunda) ve çoğaltılacak DNA kısmının uçlarındaki tamamlayıcı dizilere özgül olarak bağlanır. DNA polimerazın ısıya dayanıklı bir şekli reaksiyon karışımına ilave edilir ve DNA sentezi 70 ile 75 °C arasındaki sıcaklıkta gerçekleşir. Ortamda Fenol kalıntılarının bulunması PCR ı inhibe eder. Son yıllarda PCR reaksiyonlarında, sıcaklık döngüleri sağlamak için kullanılan cihazların (termosikler) hassas ölçüm aletleriyle birleştirilmesi, real-time PCR olarak adlandırılan yeni bir yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Real-time PCR'da ürünlerin analizi reaksiyon sırasında yapılmaktadır. Bu nedenle, agaroz jel elektroforezi, DNA bantlarının mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Real-time PCR ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde, diziye özgün olmayan floresan boyalardan ya da diziye özgün problardan yararlanılmaktadır (155).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOKAMPÜS

Yapısının karmaşıklığı ve beyindeki bir çok bölge ile yakın ilişkisi hipokampüsün fonksiyonunun açıklanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, tek başına yaptığı fonksiyonları tanımlamak yerine, karmaşık fonksiyonlardaki rolü üzerinde durmak en doğrusu olacaktır (1). Hipokampüsün 1948 yılına kadar sadece kokuyla ilgili olduğu sanılıyordu (2). Fakat daha sonra koku yollarının gelişmediği bazı insanlarda, hipokampüsün normal geliştiği gözlemlendi (3). Neredeyse bütün duyuşal uyarılar hipokampüsü aktive etmektedir. Hipokampüs ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, limbik sistemi etkileyen hipokampüs, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Bu nedenle hipokampüsün gelen duyuşal sinyalleri içerisinde geçiren ek bir kanal rolü oynadığı düşünülebilir (4).

2.1.1. Hipokampal Anatomi Ve Formasyon

Hipokampüs, ventriküler yapının temporal hornunun medial tabanı boyunca uzanan yaklaşık 5 cm uzunluğunda bir yapıdır (12,9). Hipokampus koronal kesitlerinde denizatına benzemesi nedeni ile, 1500'lü yılların sonuna doğru anatomist Arantius tarafından Latince bu anlama gelen 'Hippocampus' olarak adlandırılmıştır. Bundan iki yüzyıl sonra Mısırlı anatomistler tarafından 'Ammon's horn' ya da 'Cornu Ammonis' olarak tekrar isimlendirme yapılmıştır (13) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Hipokampüs, isimlendirmede esinlenilen denizati ve Ammon (7).

Hipokampüs makroskopik olarak baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Embriyolojik olarak gelişimin ilk evrelerinde beynin dış kısmına yakın olacak şekilde anteriorda yer alan hipokampüs, beyin gelişimi ile birlikte inferomediale yerleşerek son halini almaktadır. Hipokampal formasyon, dentat girus, hipokampus ve subikulumun oluşturduğu, parahipokampal girus tarafından çevrelenen primitif bir kortikal yapıdır. Bu yapının içinde, ince taraksı bir girus olan dentat girus, hipokampüse bilgilerin girdiği bir istasyon vazifesi görmektedir. Subikulum ise parahipokampal girusun medial kesimi olup, içinde bulunan piramidal nöronlar ile hipokampüsten asıl çıktı merkezidir. Hipokampüs sinaptik bağlantıların organizasyonuna göre ve mikroskopik olarak 4 bölgeye ayrılmaktadır. İsimlendirme Cornu Ammonis'in baş harfleri kullanılarak CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak yapılmıştır. CA1 insanlarda hipoksik hasara en duyarlı bölgedir. Bir adı da 'Sommer's sektör' olan CA1 aynı zamanda hassas sektör olarak da adlandırılmaktadır. CA2, CA3 'Spielmeyer sektör' olarak bilinir ve hipoksik hasara dirençli olmaları nedeniyle dirençli sektör de denilmektedir. CA4 'Bratz sektör' olarak adlandırılır ve CA1 gibi hipoksik hasara duyarlıdır. Hipokampüs iki çeşit nöron yapısı ile organize olmuştur. Principal nöronlar piramidal nöronlardan oluşur ve hipokampüsten veri çıkışından sorumludurlar. İntrinsik nöronlar ise düzensiz şekilli Gamma amino butirik asit (GABA)erjik aktivite gösteren nöronlardır ve sayıları piramidal nöronlara göre çok daha azdır (12,13).

Hipokampal formasyon, amigdala, talamus, hipotalamus, limbik kortikal alanlar, entorinal bölge ve dentat girustan bilgiler almaktadır. Subikulum ve forniks aracılığı ile aynı yapılara ve mamiller cisimlere bilgi göndermektedir. Bu bağlantılar ile hipokampus, uyanıklık, dikkat, kısa dönem bellek, davranış ve endokrin fonksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahiptir (12,13). Bu arada koku alma duyusu ile hipokampüs arasında bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir. Hipokampüs epileptik nöbet için düşük eşik değere sahip olsa da, temporal bölgeden başlayan nöbetler genelde jeneralize olmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda hipokampüs ve medial temporal yapıların nöbet sonrası oluşan hipoksi ve nöronal hasara en duyarlı bölgeler oldukları saptanmıştır (5-8).

2.1.2. Hipokampus Histolojisi

Esas hipokampus, aşağıdaki tabakalardan oluşur;

1.Bazal seviye: granüler hücreler bulunur.

a. Alveus (alv): En yüzeyel tabaka. Piramidal hücrelerin kommisural liflerini içerir.

b. Stratum polimorfik (oriens) (so): Hipokampusün en dış tabakası. Lifleri ve polimorfik hücreleri içeren iç ve dış zonlara ayrılabilir. İnhibitör sepet hücreleri ve piramidal nöronların bazal dentritlerini içerir. Dış zonundaki nöronların aksonları moleküler tabakaya, iç zon nöronlarının aksonlarının bazıları alveusa, diğerleri ise piramidal tabakaya geçer.

c. Stratum pramidale (sp): Piramidal nöronların somalarını bulundurur. Yosunsu lifler de bu tabakada sinaps yaparlar. Bu tabakada ayırıcı özellik olarak küçük piramidal ve golgi tip II hücreleri bulunmaktadır.

2.Apikal seviye: Çoğunlukla asellülerdir.

a. Stratum lusidum: Yosunsu lifler bu tabakada transvers ekseninde uzanır ve sonlanırlar.

b. Stratum radiatum: C3-1 yolunun Schaffer kollaterallerini (SC) bulundurur. Geniş bir ağ yapısında olup piramidal tabakanın sınırından ışınsal olarak uzanan dallara sahiptir.

3.Stratum lakunozum- molekölare: Burası da bir miktar Schaffer kollaterali bulundurur. Ayrıca CA1 bölgesinde burada entorinal kortekse (EC) ait perforan lifler bulunur ve piramidal hücrelerin apikal dentritleri ile sinaps yaparlar. Hipokampüse entorinal alandan gelen önemli afferent lifler stratum lakunozum-molekülarede sonlanmaktadır (10).

2.1.3. Hipokampusün Fizyolojisi ve Kimyası

Hipokampusde monoaminerjik, kolinerjik, GABAerjik afferentler bulunur. Örneğin: Glutamat ve aspartat, hipokampusden en çok salgılanan eksitator transmitter olarak bilinir. Somatostatin-immunoreaktif lifler, stratum lakunozum ve stratum oriens'te ; glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif lifler, stratum piramidalis, stratum radiatum ve stratum oriens'te; kolesistokin

(CCK)-immunoreaktif lifler ise özellikle stratum pyramidalis'te gösterilmiştir. Bunun yanında; CA3'e giden yosunsu liflerde bir opioid peptid olan dinorfin, pek çok hipokampal alanlarda ise Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) yaygın olarak bulunur (11). Hipokampus; uzun süreli bir sinaptik ilişki türü olan UDG ve iskemiye seçici duyarlılık gibi konularda oldukça dikkat çeken bir yapıdır. Ayrıca hipokampusün bir diğer özelliği ise hipereksitabilitesidir. Örneğin hafif elektriksel uyarılar, hipokampus bölgelerinde uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Bu da hipokampusün normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir (1).

2.1.4. Hipokampusün Nöronları

Piramidal nöron CA bölgelerinin esas nöronudur. Bu nöronun soması, stratum pyramidaledge yerleşir ve dentritleri bazal tabakalara (st. oriens ve alveolus), akson ve dallanmaları ise apikal tabakalara (st. Radiatum, lakunozum ve molekülare) yönelir. Akson dalları, st. molekülarede entorinal korteksten (perforant path); st. lakunozumda CA3'den gelen (Schaffer kollateral) ve st. radiatumda karşı hipokampusden gelen kommissural aksonlar ve dentat giristan gelen aksonlar (yosunsu lifler) ile akso-aksonal sinapslar yapar. Soması sepet hücreler ile ve dentritleri ise st. oriensde kısa akson hücreleri ile bağlantı oluşturur (14).

Hipokampal formasyonun ikinci yapısı dentat giristur. DG'un esas hücreleri olan granüler hücrelerin somaları ortadaki granüler tabakada otururlar. Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, st. radiatumda sonlanırlar. Dentat sepet hücreleri granül tabakanın diğer önemli bileşenidir. Bunlar granül hücre gövdelerinde sonlanan GABAerjik lifleri verirler. Granüler tabakanın üstünde molekülare tabaka yer alır ve burada entorinal korteksten gelen perforan yol aksonları granüler hücrelerle sinaps yapar. En altta ise polimorfik tabaka vardır ve granüler hücrelerle ilişkili lokal bağlantıları sağlar (14).

Subikular kompleks hipokampal formasyonun üçüncü elemanıdır. Subikulum, presubikulum ve parasubikulumdan oluşur. Üç tabakalı kortekse sahiptir: molekülare tabakası piramidal hücrelerin apikal dentritlerini; piramidal hücre tabakası aynı hücrelerin somalarını içerir ve en altta polimorfik tabaka vardır. Subikulumun rostro-kaudal bölgelerinde dördüncü ve beşinci tabaka da vardır. Pre- ve parasubikulum, LII (Layer II)'de piramidal hücreleri bulunduran komşu korteks alanlarıdır. Subikulum, esas hipokampusün CA1 alanını entorinal kortekse bağlar (15).

EC, hipokampal formasyonun en rostralinde yer alan ve en iyi evrimleşmiş yapısıdır. Mediyal sınırını ise pre- ve parasubikulum yapar. Parahipokampal girusun (peririnal korteksle beraber) ön kısmını meydana getirir. Altı tabakalı korteks yapısına sahiptir. LI (Layer I) , asellüler veya pleksiformdur. LII, EC'in ayırıcı özelliği olan ve beynin yüzeyine doğru küçük kabartılar oluşturan büyük piramidal hücre adalarından ve yıldız hücrelerden oluşur. Ayrıca neokorteksten farklı olarak internal granüler tabaka yerine lamina dissekans denen bir lif tabakası vardır (16).

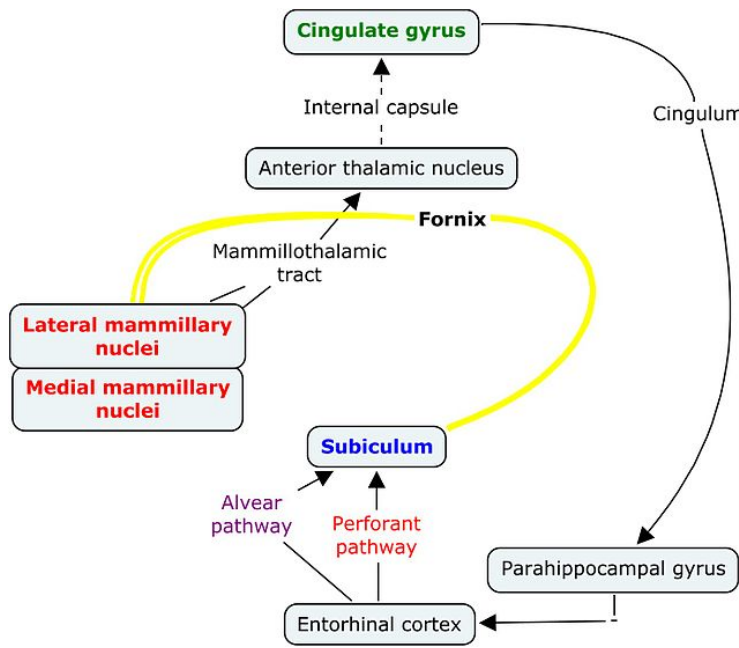
2.1.5. Hipokampusun Bağlantıları: Üç sinapslı tek yönlü nöral devre:

James Papez 1937 yılında emosyonların nöral substratı konusunda bugün bile önemini koruyan teorisini ortaya atmıştır. Papez birçok subkortikal yapının lezyonlarında emosyonel davranış bozukluklarının ortaya çıktığını fark etmiştir. Hipotalamustan anterior talamusa ve singulat kortekse giden bir seri bağlantıyı göstermiş, emosyonel cevapların, singulat korteksin duyuşal korteks ve hipotalamustan gelen impulsları birleştirdiğinde ortaya çıktığını düşünmüştür. Ayrıca singulat korteksten çıkan impulsların, hipokampus üzerinden hipotalamusa geri dönmesiyle serebral korteksin emosyonları kontrol edebildiğini ileri sürmüştür. Korteks ile subkortikal yapıları bağlayan bu hayali devreye Papez halkası denmiştir. Papez halkası, limbik sistemin ilk nüvelerini oluşturmuştur.

Hipokampusun dış bağlantılarını genellikle Papez devresi ifade eder. Hipokampal formasyonun elemanları arasındaki bu özel nöral devre, yapının işlevi açısından önemlidir. Hipokampus içi bilgi işlemeyi sağlayan bu 3 sinapslı devre, entorinal korteksten dentat girusa gelen perforan yol aksonları ile başlar (18). Daha sonra, dentat girus granüler hücre aksonlarının oluşturduğu yosunsu lifler CA3 bölgesi piramidal hücrelerinde sonlanır. Son olarak CA3 piramidal aksonlar Schaffer kollaterallerini oluşturarak CA1 bölgesine ulaşır. Bu trisinaptik bağlantı tamamen eksitator ve tek yönlüdür. Yani ne CA3 piramidal nöronu, dentat granül hücrelerine ne de CA1 piramidal hücreleri CA3 hücrelerine geri projekte olurlar. Daha sonra devre, CA1 aksonlarının subikulum (singulum bandı ve fimbria/forniks) ve buradaki nöronların da entorinal kortekse projekte olması ile tamamlanır. Böylece entorinal korteksten başlayıp, intrahipokampal eksitator sinapslar yaptıktan sonra yine entorinal kortekte sonlanan bir kapalı döngü ağı oluşur (19). Aynı şekil, parahipokampal ve peririnal korteksler aracılığı ile neokorteksin paryetal, prefrontal ve temporal alanlarının, anlatılan tek yönlü kapalı döngüyü (Papez devresi) kontrol edebildiğini ve bu döngünün çıktısı hakkında bilgi alabildiğini de göstermektedir. Bu

kontroller, hipokampal döngünün kapısı niteliğindeki entorinal korteks üzerinden olur. Entorinal korteks ve subikulum, direk olarak CA1 nöronlarında da sonlanır (16).

Klasik Papez devresi sırasıyla; hipokampus, forniks, korpus mamillare, traktus mamillotalamik, nuklei talamik anterior, girus cinguli, girus parahipokampalis ve hipokampüse geri bağlantılar yapan nöronları kapsar (Şekil 2.2) (17). Papez devresi içinde uyarıların, bilardo toplarının çarpması gibi art arda birbirlerini izlemeleri, yaşadığımız bir duygunun giderek şiddetlenmesine ve iz bırakmasına neden olur. Duygusal tepkilerin olabilmesi için bu devrenin sağlam olması gerekir. Her iki hipokampus, komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon yoluyla yapılan çalışmalarda, hipokampüsten neokortekse direkt yollar saptanmıştır (20).



Şekil 2.2 Papez devresi (http://en.wikipedia.org/wiki/Papez_circuit)

2.2. GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ

Glutamat, memeli Santral sinir sisteminde (SSS) önde gelen eksitator nörotransmitterdir. Kortikospinal motor nöronların spinal motor nöronlara yaptığı sinapslarda major nörotransmitterdir. Normalde üst motor nöron eksitasyonu ile glutamat molekülleri sinaptik

aralığa düşmekte ve spinal motor nöronlardaki (postsinaptik) reseptör yerlerine giderek spinal motor nöronları depolarize etmektedirler. Glutamat reseptörleri memelilerin SSS'deki çoğu uyarıcı sinir iletisini düzenlemektedir. Glutamat reseptörleri bellek ve öğrenme fonksiyonlarına katkıda bulunan sinaptik iletide rol alırken, bir yandan da sinir sisteminin gelişimi esnasındaki nöronlar arası bağlantının da oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır (23). Glutamat reseptörleri, temelde postsinaptik membranda lokalizedir. Başlıca iki tipi vardır.

I- İyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR): Doğrudan iyon kanallarını kontrol eder.

II- Metabotropik glutamat reseptörleri: İkincil haberciler üzerinden dolaylı olarak iyon kanallarını kontrol eder (21,22).

Bugüne kadar memeli SSS'inde 16 adet iGluR Komplementer DNA'sı (cDNA) ve 8 adet metabotropik glutamat reseptör cDNA'sı tanımlanmıştır. Şimdiye kadar izole edilen 16 adet iGluR cDNA'sının; 4 tanesi Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA) reseptör alt birimi (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4), 5 tanesi kainat reseptör alt birimi (GluR5, GluR6, GluR7, KA1, KA2) ve 7 tanesi NMDA reseptör alt birimidir (NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B). Günümüzde glutamat reseptör genlerinin ekspresyonunu manipüle edici birçok farklı teknik kullanılarak, glutamat reseptörlerinin tüm fizyolojisi ve patolojisi geniş bir şekilde araştırılmaktadır. Birçok olguda iGluR alt birimleri değişik laboratuvarlar tarafından ayrı ayrı ve de eş zamanlı olarak klonlandığı için benzer alt birimlere her biri farklı isimler vermişlerdir (23).

I. İyonotropik Glutamat Reseptörleri:

Presinaptik sinir terminallerinden salınan glutamat molekülleri iGluR'e bağlandığında bir elektriksel olaya döndürülen kısa bir kimyasal sinyal meydana getirmektedir. Postsinaptik

depolarizasyonla sonuçlanan net bir iç akıma izin veren bir integral katyon seçici kanal içeren iyonotropik glutamat reseptörleri 3 geniş gruba ayrılır:

1. AMPA tercih eden reseptörler
2. Kainat tercih eden reseptörler
3. NMDA tercih eden reseptörler (21,22).

II. Metabotropik glutamat reseptörleri

Metabotropik reseptörler GTP-bağlayıcı proteinlerle (G proteinleri) bağlantılıdır ve intraselüler mesajların üretimini kontrol etmektedirler (24,25). Trans-(1S,3R)-1-amino-1, 3-siklopentanedikarboksilik asit (ACPD) ile selektif olarak aktive olurlar. Glutamat, iyonotropik reseptörler üzerinden eksitasyon yaparken, metabotropik reseptörler üzerinden eksitasyon veya inhibisyon oluşturabilmektedir (21-23).

2.2.1. NMDA Reseptörleri

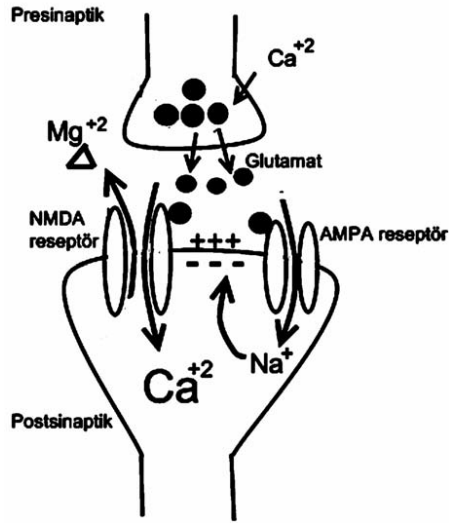
Merkezi sinir sisteminde eksitator aminoasitlerden olan glutamat, NMDA reseptörleri aracılığı ile beyin gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır (26). Glutamat, sinir hücresi farklılaşmasının çeşitli evrelerini etkileyen 36'dan fazla büyüme faktöründen birisi olarak tanımlanmaktadır (27,28). Gelişen sinir hücrelerinin yaşamaları için NMDA reseptörleri ile uyarılmaları gerekir ve eğer sinaps oluşumu sırasında birkaç saat NMDA reseptörleri ile uyarılmaları engellenirse programlanmış hücre ölümüne uğrarlar. Programlanmış hücre ölümü, doğal bir durum olmasına rağmen, kritik beyin gelişimi döneminde NMDA reseptörlerinin blokajı sonucu normal olmayan bir şekilde apoptotik nörodejenerasyon ile milyonlarca sinir hücresinin silinmesine neden olabilir. Sinir hücresi aktivitesi sırasında artan nörotrofik faktörlerle bazı sinir hücreleri hayatta kalır ki bunlar kararlı halde kesin bağlantıları oluşturur (26,29).

2.2.1.1. NMDA Reseptörlerinin Yapısı

NMDA reseptörlerinde çeşitli bağlanma bölgeleri bulunmaktadır;

1. Agonist (NMDA, glutamat vb.) bağlama bölgesi
2. Mg^{+2} bağlanma bölgesi
3. Glisin bağlanma bölgesi
4. Poliamin bağlanma bölgesi
5. Çinko bağlanma bölgesi
6. Antagonist tanıma ve bağlanma bölgesi
7. Katyon seçici kanallar (Na^+ , K^+ , Ca^{+2})

Agonist bağlanma bölgesi; NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girerek iyon kanalının açılmasını sağlar. Ancak kanaldan iyon akışının sağlanabilmesi için kanalın içinde yer alan Mg^{+2} 'un bağlanma bölgesinden ayrılması gerekir. İstirahat membran potansiyelinde (-70 mV) iyon kanalını bir tıkaç gibi kapatan Mg^{+2} bloğu, membranın depolarize (AMPA ve Kainat reseptörleri ile) olması ve membran potansiyelinin (-30 mV) düzeylerine gelmesi sonucu elektrostatik etki ile bağlanma bölgesinden ayrılır ve kanaldan iyon akışına izin verir (28-30). Merkezi sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olan glisin, kanalın açılması için bir ko-faktör olarak ekstrasellüler ortamda bulunmalıdır (25,31). Poliamin bağlanma bölgesine spermin ve spermidin bağlanarak glisine benzer şekilde reseptörün aracılık ettiği yanıtı artırır (29,30). Çinko bağlanma bölgesi, inhibitör etki gösterir ve blokajı ise voltaj bağımlıdır (30). Hallusinerjik bir ilaç olan fensiklidin (PCP, melek tozu), dissosiyatif anestezi ajanı bağlanma bölgesine bağlanarak kanalı inhibe eder (30). Antagonist bağlanma bölgesi kanal kompleksinin alt bölümündedir ve antagonistin (fensiklidin, MK-801 vs.) bu bölgeye bağlanabilmesi için öncelikle agonistin reseptöre bağlanmış ve aynı zamanda Mg^{+2} bloğunun ortadan kalkarak kanalı açmış olması gerekir. Bu etki agonist bağımlı olmakla birlikte yarışmasızdır (nonkompetitif). Yarışmalı antagonistler ise agonist bağlanma bölgesi için glutamat ile yarışır (28,31) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Glutamatın NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanması (29)

2.2.1.2. NMDA Reseptör Alt Birimleri

NMDA reseptörleri üç ana subunitten oluşmaktadır. Bunlar NR1, NR2 (A-D) and NR3 (A,B) dir. NR2 nin ise NR2A, NR2B, NR2C ve NR2D olmak üzere 4 alt tipi vardır (32). Deneysel çalışmalar, NMDA reseptörlerinin alt birim mRNA'larının tüm beyinde farklı yerlere dağıldığı, gelişim süresince ekspresyonunun değiştiğini göstermiştir. Yetişkin beyinde, NMDA reseptörlerinin NR2A alt birimi baskın olarak bulunurken, neonatal beyinde, NR2B ve NR2D altbirimleri bulunmaktadır (33,34). Gelişim sırasında bunlar ya NR2A ya da NR2C alt biriminin bazı bölgelerine eklenir veya yer değiştirir. NR3 alt birimi işlevsel olarak tek değildir, NR1/NR2 bütünü ile bağlantılı çalışır. Kompleksi oluşturan alt birimlerin her biri reseptöre farklı özellikler verir (34,35). Yetişkinde NR1 alt birimi, beyin hemen hemen tüm bölgelerinde bulunurken, NR2A alt birimi ön beyin, hipokampus ve serebellum da, NR2B olfaktör tuberkül, hipokampus, serebral kortekste bulunmaktadır. NR2C özellikle serebellumda yoğundur ve kortekste de gösterilmiştir (29,36). NR2D alt birimi talamus, beyin sapı olfaktör soğan, spinal kordda baskın olarak bulunmaktadır (37). NR3 alt birimi ise belirli sinir hücrelerinde gösterilmiştir. NR3 alt birimi tek başına fonksiyonel değildir ve NR1/NR2 alt birimi ile heteromerik kompleks halinde bulunabilir (36,38). NMDA fonksiyonlarında NR3 alt birimi düzenleyici rol oynamaktadır. NR1 alt birimi glisin molekülüne bağlanırken NR2 alt birimi yüksek ilgi ile glutamat molekülüne bağlanır. Fonksiyonel NMDA reseptörlerinde NR1 alt birimi ve NR2 alt birimi bulunmak zorundadır (34,32,37,38).

2.2.1.3. NMDA Reseptörlerinin İşlevi

NMDA reseptörleri, hipokampal elektrofizyolojik işlergede öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temelini oluşturur (39). Bu reseptörler UDG'nin kritik aracıdır. NMDA reseptör ekspresyonunun ontogenezi ve işlevinin başlangıcı beyin gelişimi için önemli olup, sinaps oluşumunun uyarılması ve nöronal olgunlaşmayı içermektedir. NMDA reseptör işlevinin patolojisi ve glutamat toksisitesi, epilepsi, inme, Parkinson, Huntington, Alzheimer gibi birçok nörodejeneratif hastalıklarla birlikte görülmektedir. Şizofreninin özellikle glutamaterjik sistem maturasyonu ve beyin gelişiminde anormallik sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Şizofreni hastalarındaki kavrama bozuklukları ile NMDA reseptör alt birimi NR1'in azalması arasında uyum olduğu gösterilmiştir (34). NMDA reseptörlerinin farmakolojik özellikleri ve işlevleri bulunduğu beyin bölgesine ve gelişim evresine göre değişmektedir. Sinir sistemi gelişiminin kritik evrelerinde NMDA reseptör blokajı beyinde yapısal, nörokimyasal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. NMDA reseptör yoğunluğu sıçanda, doğumdan sonra 7-21. günlerde dramatik artış göstermektedir. Doğumdan sonraki gelişim evrelerinde ise NMDA reseptör alt birimleri değişmektedir. NMDA reseptör alt birimlerindeki farklılıklar, agonist ilgisi, iyon akımının süresi ve Mg^{2+} bloğuna duyarlılık gibi reseptörün fonksiyonel özelliklerini etkilemektedir. NMDA reseptör alt birimleri ve fonksiyonel özelliklerinin gelişim döneminde düzenlendiği kabul edilmektedir. Bu farklılıklar gelişmekte olan beynin artmış öğrenme ve bellek kapasitesinin altında yatan mekanizma olabilir. NMDA reseptörleri sinir sistemi gelişim evrelerinde, beyinde farklı dağılım göstermesi, farklı reseptör yapısı açısından, yani gelişimsel plastisite açısından tektir. NMDA reseptörlerin sayısı, erken gelişim döneminde pik yapmakta, yetişkin beyinde azalmaktadır.

Gelişim evrelerinde, NMDA reseptör altbiriminin yetişkin durumdan farkı:

1. Mg^{2+} bloğuna daha düşük duyarlılık
2. Glisin modülasyonuna yüksek duyarlılık
3. Daha yüksek süreli ve genlikli eksitator postsinaptik potansiyel oluşumu
4. Artmış Ca^{2+} girişi
5. Daha kolay UDG oluşumu olarak tanımlanmaktadır

Glutamat ile aktive olan sinirsel devreler eksitotoksik zararlanmaya maruz kalma riskine sahiptir. NMDA reseptörleri homeostatik mekanizma ile aşırı Ca^{2+} yüklenmesinden korunurlar. Gelişim döneminde nöronlara Ca^{2+} girişi NMDA reseptörlerin alt biriminde değişikliğe neden olmaktadır. Bu da muhtamelen NMDA reseptör sayısını azaltmakta ve sonuçta NMDA aracılı eksitotoksite önlenmektedir (34).

2.3. ÖĞRENME VE BELLEK

Beynin informasyonları alımı ve bunların nöral ağlarda işlenmesi öğrenme, bilginin depolanabilmesi ve yeniden kullanılabilme yeteneği bellek (hafıza) olarak tanımlanır. Öğrenme ile kişi deneyimine bağlı olarak davranışlarını değiştirebilir. Bu nedenle öğrenme ve bellek bireyselliğin temelini oluşturur (40). Öğrenme yalnızca bilgi edinme demek değildir. Dil öğrenme, matematik ya da tarih bilgisi edinme gibi bilgilenmelerin yanı sıra yüzme, gitar çalma, otomobil kullanma gibi bedensel beceriler kazanma, bazı şeylerden hoşlanma, bazılarında da hoşlanmama, toplumsal tutum ve değerleri kazanma gibi çeşitli düşünsel, duygusal ve sosyal davranışlar edinme de öğrenme kapsamında değerlendirilir (41). Öğrenme yeteneği nöronal sistemlerin adapte olabilmeleri ve plastisitelerini (sinaptik gelişim ve değişimler) gerektirir. Bu plastisite ve sinaptik değişiklikler, onların anatomik bağlantılarına, elektrofizyolojik ateşlenme paternlerine, protein sentezindeki değişmelere ve nörotransmitter sistemlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca ikincil haberci sistemlerin aktivasyonu da öğrenmede rol oynar. Özellikle uzun süreli aktivasyonlarda fonksiyonel değişimler yanında, yapısal değişiklikler de görülür. Özel yolların aktivasyonu ile hem hipokampus hem de serebellumda çeşitli sinaptik ileti saatler, günler hatta daha uzun sürelerde baskılanır ve güçlendirilir. Bu aktivitelerin ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalar uzun dönemli güçlenme (Long-term potentiation: LTP) ve uzun dönemli depresyon (Long-term depression: LTD) olarak ifade edilir (42,43).

2.3.1. Bellek ve Bellek Tipleri

Merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli işlevlerinden olan bellek, deneyimlerin sonucunda organizmanın geliştirdiği veya değiştirdiği davranışın hatırlanması ve tekrarlanması olarak tanımlanabilir (44). Kandel'e göre bellek dış dünya hakkındaki bilginin kodlandığı, saklandığı ve geri çağırıldığı sürece denir. Bellek toplumsal yaşam gereği çok gereklidir. Yalnızca telefon numaraları ya da arkadaşların adları ve doğum günleri değil, kim olduğumuz, nasıl yürüyeceğimiz, nasıl konuşacağımız, neyi ve kimi sevip sevmeyeceğimiz gibi bireyselliğin temelini oluşturan herşey belleğimizde bulunur. Duyusal bellek, algıladıktan sonraki ilk 200-500 ms süresince bilginin geri çağırılabilme yeteneğini ifade eder. Depolama kapasitesi sınırlıdır. Kısa süreli bellek, algıladıktan sonraki bir dakikayı kapsar, kapasitesi sınırlıdır. Bu belleğe klasik örnek, telefon rehberine baktıktan sonra numarayı çevirinceye kadar hatırlamaktır. Buradaki bilgiler, yeni bilgi tarafından maskelendiği için kısa zamanda silinerek kaybolur veya hipokampusta bir süre saklandıktan sonra uzun süreli belleğe aktarılır. Bu bellekte tek seferde en fazla dokuz şey saklanabilir. Farklı türdeki bilgiler bellekte farklı yollarla depolanır. Kısa süreli bellekte, bilgilerin çoğu ses olarak saklanır. Kısa süreli belleğin açıklaması presinaptik fasilasyon – inhibisyon ve sinaptik iletide artış meydana getiren sinaptik potansiyasyondur (45).

Uzun süreli bellekte ise bilgi bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyu hatırlanmasını sağlar. Kapasitesi diğer bellek türlerine göre çok daha yüksektir, hatta sonsuzdur. Bellekte depolama işlevi bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar, saatler ve hatta günler alır. Bu işlev için beyinde elektriksel ve kimyasal olaylar arasında çeşitli etkileşimler ve yeni internöral bağlantıların oluşmasıyla gelişen mekanizmalar görev alır ki bu da oldukça uzun bir zaman gerektirir. Bunun için çok sık tekrar gerekir. Sınırsız bir kapasitesi vardır. Yaşam boyu bu belleğe yeni bilgiler depolanmaya devam eder. Bu bellekte sözcükler çoğunlukla işitildiği halleriyle değil, anlamlarına göre saklanır. Ayrıca görüntüler, sesler ve kokular da uzun süreli bellekte saklanır. Bu bildiğimiz herşeyin uzun dönemli bellekte saklanması demektir. Uzun süreli bellek sinir sisteminde nöronal bağlantıların kalıcı, fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerini gerektirir.

Bellek klasik olarak deklaratif (semantik: eksplisit veya episodik) ve refleksif (prosedürel: implisit) bellek olmak üzere ikiye ayrılır.

2.3.1.1. Deklaratif (Semantik: Eksplisit, Episodik) Bellek:

Olayların ve gerçeklerin bilinçli bir şekilde hatırlanmasını ifade eder. Yalnızca bilinçlilik durumunda hatırlanır ve medyal temporal lobun işlevi olarak kabul edilir. İnsanda devam eden olayların anlık hatırlanması veya arşive kaldırılmış bilginin (günler öncesi olayların) kısa süreli olarak hatırlanması olarak tanımlanan çalışan bellek (working memory) ve uzak geçmişteki olayların uzun süreli hatırlanması olarak ifade edilen referans belleği de içerir. Çalışan bellek, insanın gelecek için plan yapılmasına, çeşitli fikir ve düşüncelerini sıraya koymasına olanak sağlar (46,47). Kemirgenlerde uzamsal belleği oluşturur. Bu hipokampusun işlevidir. Semantik (anlamsal), epizodik (olaylara dayanan), otobiyografik, uzamsal / zamansal ve görsel bellek gibi alt birimlere de ayrılabilir.

2.3.1.2. Refleksif (Procedural: implicit) bellek:

Beceri, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve nonassosiyatif öğrenmeyi içerir. Hatırlamak için bilinçlilik gerektirmez. Bu nedenle deneyimler, davranışları bilinçsiz olarak değiştirir. Bu tip bellek oluşumu temporal lobdan bağımsızdır. Öğrenme modeline bağlı olarak serebellum, bazal ganglionlar, amigdala ve korteksin bazı alanlarıyla ilişkilidir (45-47).

2.3.2. Bellek ve Öğrenmeden Sorumlu Beyin Yapıları

Frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar hipokampus ve limbik sistemin diğer yapıları arasındaki nöronal ağlar bellek oluşumunda görev yapar. Anlık bellekteki bilgileri uzun süreli belleğe aktarılması için kodlama işlemi, hipokampus, entorinal, peririnal ve parahipokampal korteks kısımları hipokampusun diensefalon ile bağlantıları ve talamus belleğin oluşum süreçlerinde önemli görev yapar. Talamus, bellek ile ilgili bilgileri, prefrontal korteks aracılığıyla ön beyne gönderir. Burası kodlanmış bilgilerin depolandığı alandır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, assosiyasyon bölgelerinde değişik bellek alanlarının bulunduğu ve her alanın değişik bir bilgiyi kodladığı gösterilmiştir (48).

2.3.3. Hipokampusün Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampus öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli bir rol oynar Epilepsi tedavisi amacıyla hipokampusleri çıkarılan hastalar, önceden öğrenilmiş anıları hatırlayabilir ancak sözel

sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (45,49). Bu tip hastalar saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler ancak yeni hatıraları veya olayları uzun süreli belleğe aktaramazlar. Bu durum "anterograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampüsün harabiyeti eskiden öğrenilmiş bilgilerin yitirilmesine de neden olur. Fakat bu, uzak geçmiş anılardan ziyade daha yakın geçmiş için geçerlidir. Bu fenomen "retrograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampüs olmadan verbal ya da uzun süreli anıların kalıcı olması imkansızdır (45,49). Öğrenme ile oluşan motor yanıt, ya uyarılarla ilişkilendirmeden (nonassosiyatif) ya da ilişkilendirilerek (assosiyatif) oluşur. Hipokampüsün beyin korteksinin kalanı ile gösterdiği iki yönlü yakın ilişki, ona bellek işlevleri için atfedilen rolü ile uyumludur. Yukarıda anlatılan intrahipokampal devre, kısa erimli belleğin altında yatan süreçleri gerçekleştirmek için ideal bir durumdadır. Beyin sapından ve bazal ön beyinden gelen çıkan kontrol yolları, davranışın süregiden sonuçlarını izlerler ve pekiştirme süreçleri ile ilişkili olabilirler.

Prosedüral bellek ise başlıca motor becerilerin öğrenilmesi ile ilgilidir, serebellum ve bazal gangliyonların işlevidir. Ayrıca bellek, hatırlanacak içeriğin geçmişe (retrospektif bellek) veya geleceğe (prospektif) ait olup olmadığına göre de sınıflanabilir (50,43)

2.3.3.1. Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi

Asosiyatif öğrenme ve örtük (dekleratif olmayan) bellek, esas olarak amigdala çekirdeği ve bunun yanı sıra striatum ve nükleus akumbensin fonksiyonunu gerektirir . Dekleratif bellekte ise, depolama kortekste yer alıyor gibi görünse de, hipokampüs ve mediyal temporal lobun diğer yapılarını ilgilendirir. Dekleratif bellek bilginin sırasıyla neokortikal asosiyatif alanlardan, parahipokampal korteks, entorinal kortekse, dentat girus, CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus)’den tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alana ve sonrasında asosiyatif alana ulaşan bağlantılar ile işlenerek öğrenildiği düşünülür. Birçok elektrofizyoloji ve lezyon çalışmaları bu tip öğrenme için hipokampüsün kritik bir yapısı olduğunu savunan önermeleri desteklemektedir (57) .

2.3.4. Kognitif Fonksiyonlar ve Belleğin Elektrofizyolojisi

2.3.4.1. Sinaptik Plastisite

“Tekrarlayan girişli devre” modeli öğrenme süreçlerini açıklayabilecek nöral devrelerle ilgili ilk görüşlerden biridir. Böyle bir devrede bir nöron diğerini uyarır; bu nöron da, direk veya dolaylı olarak aynı nöronu uyarır. Böyle bir devre, bir kez aktive olduğunda sinyal sürekli olarak devreyi

dolanacaktır. Donald Hebb teorisine göre bir A nöronu B nöronunu tekrarlayan bir şekilde uyardığı zaman hücrelerden birinde veya her ikisinde bazı metabolik veya morfolojik değişiklikler olur ve bu değişiklikler A-B hücreleri arasındaki sinapsın etkinliğini artırır. Bellek hakkındaki bugün geçerli kabul edilen düşünce, bu kuralın uzantısıdır (51).

Çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler nöroplastisite olarak tanımlanabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Sinaptik plastisite fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler ile birliktedir. Bu değişiklikler arasında dendritlerde dallanmanın artması/azalması, mevcut nöronların sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler sayılabilir (52). Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir.

2.3.4.2. Postsinaptik potansiyeller:

Lokal nöron gruplarından yeteri kadar uzaklığa yerleştirilmiş düşük empedanslı ekstrasellüler mikroelettrotlar kullanılarak kayıtlanan sinyallere lokal alan potansiyelleri (LAP) denir. Düşük impedans ve elektrodun pozisyonu sinyale katkı sağlayan çok sayıda nöronun aktivitesinin kaydını sağlar. Filtrelenmemiş sinyal, elektrot ucundan 50-350 μm uzaklıktaki hücrelerden gelen aksiyon potansiyellerinin (53) ve elektrot ucundan 0.5-3 mm mesafedeki daha yavaş iyonik olayların (54) toplamını yansıtır. Alçak geçirgen filtreler (cut off: 300 Hz) sinyalden spike komponentini uzaklaştırır ve düşük frekanslı sinyali geçirir.

Voltmetre (A/D çevireçlerle beraber) mikroelettrot ile referans elektrot arasındaki elektriksel potansiyel farkını ölçerler. Referans elektrodun bir ucu voltmetreye (voltmetrenin diğer ucuna mikroelettrot) bağlanır ve diğer ucu ekstrasellüler ortamla eş bileşime sahip ve onunla devam eden bir ortama yerleştirilir. Böyle bir sistem ile basit bir sıvıda bir denge değeri etrafında hafif dalgalanmalar yapan bir potansiyel farkı kaydedilir. Bu dalgalanmalara termal gürültü denir ve ortamdaki iyonların ve elektrottaki elektronların rastgele hareketlerinden dolayıdır. Ancak mikroelettroda yakın olan nöronlarda iyon kanallarının açılması ekstrasellüler ortamdan hücre

içine yönelen (veya tersi yönde) iyon akımlarının oluşması, lokal ekstrasellüler ortam ile kaydedici elektrodun içi arasında var olan potansiyel farkında daha büyük değişikliklere neden olur. Kaydedilen potansiyel tüm lokal akımların toplamının neden olduğu potansiyeli yansıtır. LAP'nin, gözlemlenen alanın çıktısını yansıtan spike verisinin tersine, bu alana giren eşzamanlı girdiyi yansıttığına inanılır. LAP'nde potansiyel farkındaki hızlı dalgalanmalar filtrelenir ve sadece yavaş dalgalanmalar kalır. Hızlı dalgalanmalara aksiyon potansiyelinin içe veya dışa yönelen kısa akımları neden olur. Aksiyon potansiyelleri LAP'nde yer almaz. Bu nedenle LAP dokudaki daha sürelili akımların, tipik olarak da somato-dentritik akımların sonucudur. En belirgin yavaş akım postsinaptik potansiyeldir (PSP). Eksitator ve inhibitör PSP'ler LAP'nin en önemli bileşenleridir (55,56). LAP değişimlerini yaratan hücrelerin geometrik yapısı önemlidir. Örneğin piramidal hücrelerde dentritler bir yöne soma diğer bir yöne bakar. Bu geometride, "dentritler eş zamanlı olarak aktive olduğunda güçlü bir dipol meydana gelir. Dentritlerin daha radyal olarak yerleştiği hücrelerde her bir dentritin soma ile arasında olan potansiyel farkı zıt yöndeki dentritler tarafından nötrlenme eğilimindedir. Bunun sonucu olarak da tüm dentritler eş zamanlı olarak aktive olduklarında çok daha küçük bir potansiyel farkı oluşur. Böylece LAP'ndeki değişiklikler eş zamanlı dentritik olayları yansıtır.

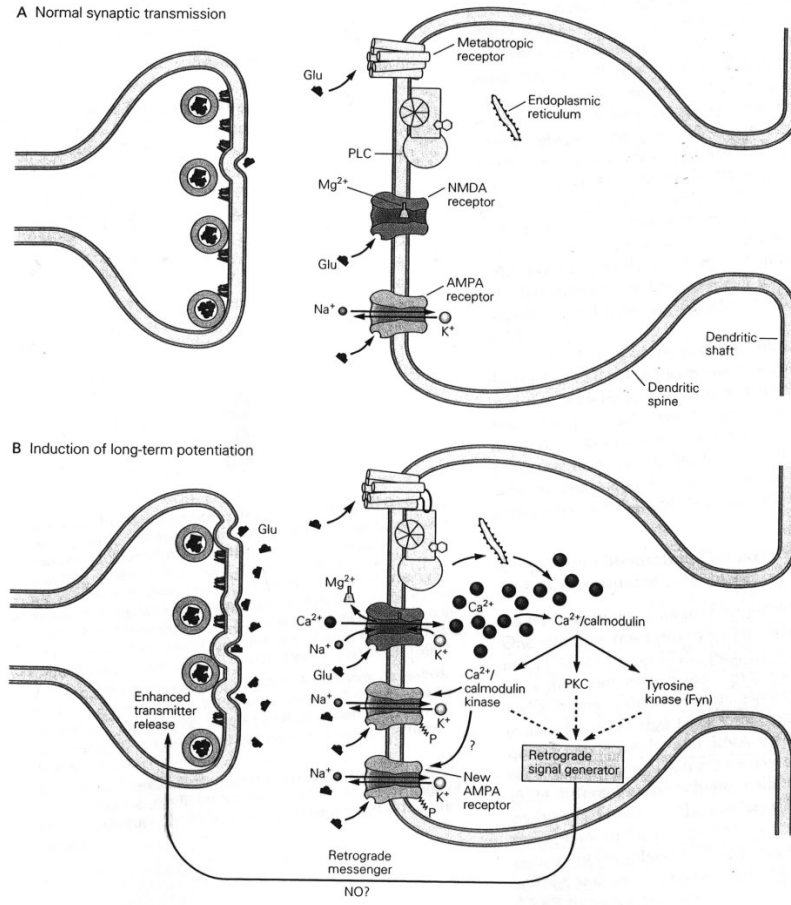
2.3.4.3.Sinaptik Plastisitenin Elektrofizyolojik Göstergeleri:

Elektrofizyolojik olarak sinaptik etkinliğin gücünün, uyarı şiddeti ve koşullarında değişme olmamaksızın bir süreliğine öncesinden daha farklı büyüklükte kaydedilmesine sinaptik plastisite denir. Uyarı Çifti Kolaylaşması (paired pulse facilitation, UÇK) ve Uzun Dönemli Güçlenme (long-term potentiation, UDG) bu değişikliklerin kısa ve uzun dönemli olduğu deneysel çalışma modelleridir.

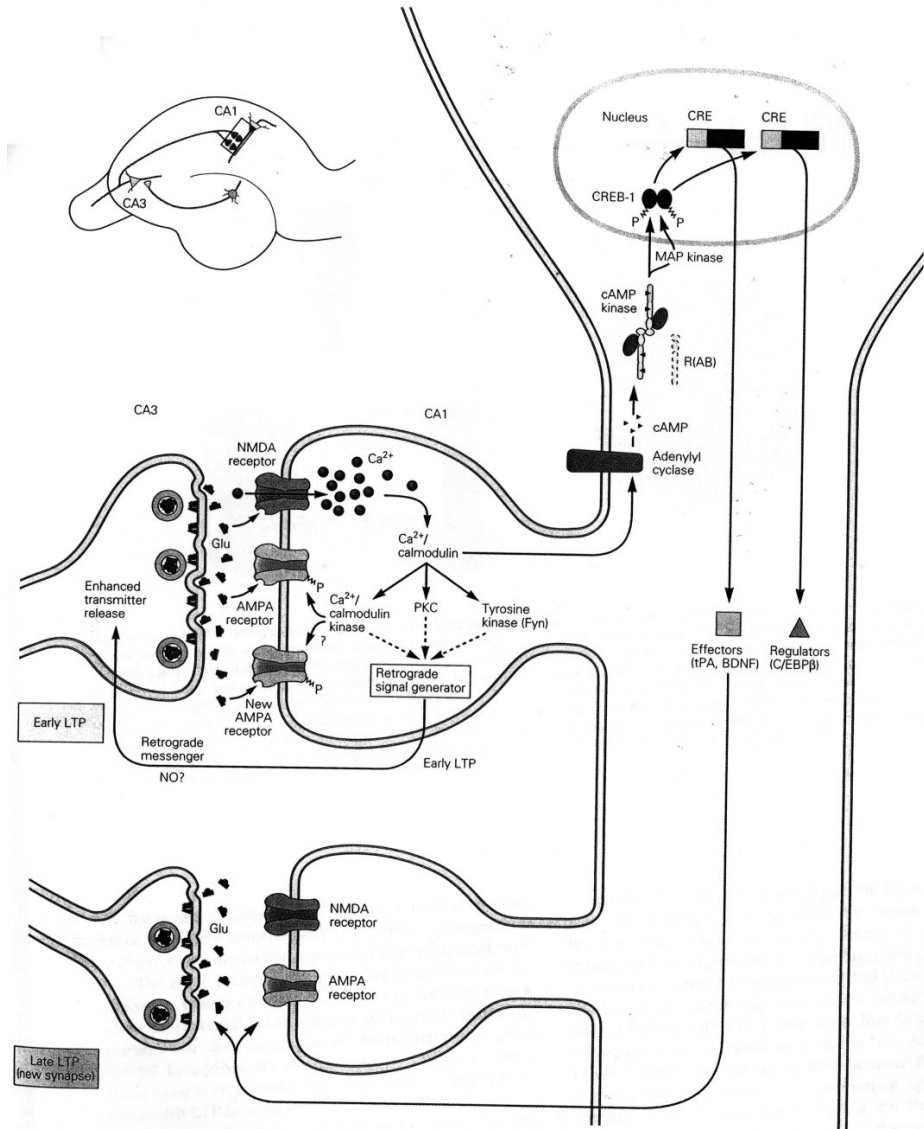
2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME

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

sinaptik membranlarda bulunan Glutamat reseptörleri, ligand kapılı iyon kanalları olan AMPA ve NMDA reseptörleridir. AMPA reseptörleri eksitator postsinaptik reseptörler gibi işlev görür. Glutamat bağlanınca kanal hem sodyuma hem de potasyuma geçirgen hale gelir. Ama daha çok sodyum girişi postsinaptik hücrede depolarize edici bir EPSP oluşturur. Tersine kalsiyum 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 iyonu NMDA reseptör kanalını bloke eder ve magnezyumun bu blokajının ortadan kalkması için membran AMPA kanallarından geçen akımla önemli derecede depolarize olmak zorundadır. Bu da bize, uzun süreli pekiştirme mekanizmasının tamamlanması için neden yüksek frekanslı presinaptik aksiyon potansiyellerinin gerekli olduğunu açıklar: Düşük frekanslarda, magnezyum iyonunu bloke ettiği kanaldan kaldırmak için gerekli olan 20-30 Mv'luk depolarizasyonun sağlanması için, AMPA-reseptör EPSP'lerinin zamansal birikimleri yetersiz kalır ve NMDA reseptörleri açamaz. Depolarizasyon yeterli olduğu zamansa NMDA reseptörleri açılarak postsinaptik hücreye kalsiyumun girişini sağlar. Sonra kalsiyum postsinaptik hücrede, farklı iki protein kinazın sürekli aktive olduğu, ikincil haberci kaskadını aktive eder ve de postsinaptik nöronun glutamata duyarlılığını artırır. Bu ikinci 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, kalsiyum hücreye girer, kalmoduline bağlanır ve bu bağlanma adenilat siklazın aktivasyonu ve cAMP oluşumuyla sonuçlanır. Daha sonra cAMP, cAMP Kinaz ve MAP Kinaz'la fosforillenir ve nükleusa gidip CRE bölgesini uyarır. Bunun sonucu protein sentezi ve yeni sinaps formasyonu gibi yapısal değişiklikleri içeren bir süreç başlar. Yeni sinaps formasyonu sinaptik güçlenmeyi uzun süreli kılar (58) (Şekil 2.4-2.5).



Şekil 2.4 UDG'nin nörokimyasal mekanizması (59).

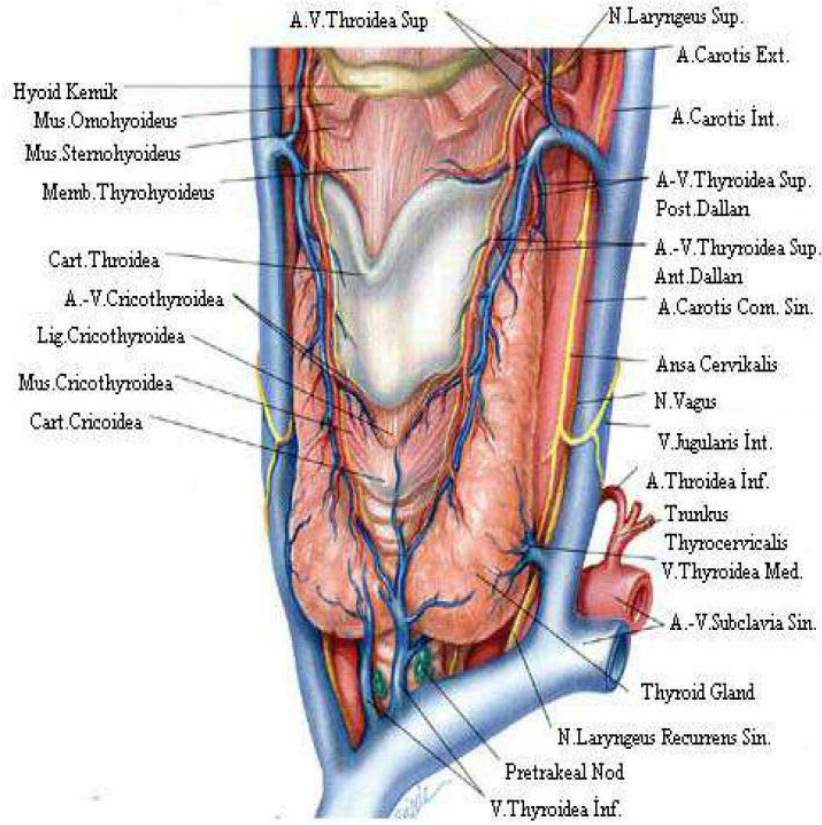


Şekil 2.5 UDG'nin moleküler mekanizması (60).

2.5. TİROİD BEZİ VE HORMONLARI

2.5.1.Tiroid Bezi Anatomisi ve Histolojisi

Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanması olan tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür. Tiroid bezi boyun ön tarafında iki lobdan oluşur. İsthmus ile birbirine bağlanır (61,62). Yaklaşık olarak 10-20 gram ağırlığındadır. Erişkinlerde her lob yaklaşık 2.5-4 cm uzunluğunda 1.5-2 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır (63). Her bir lob trakea lateralinde yer alır. Arka iç tarafta trakea ve özafagus, arka dış tarafta karotis kılıfı, ön dışta sternokleidomastoid kas ve strep kasları (sternohiyoid, sternotiroid, omohiyoid ventral süperior) ile sınırlandırılmıştır (61,64,66). Tiroid bezinin başlıca arterleri; eksternal karotidden çıkan superior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan ve daha büyük olan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj ise superior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroid bezinin lenfatik drenajı da oldukça fazladır. Tiroidin inervasyonu ise servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (63,65).



Şekil 2.6 Tiroid Anatomisi ve Tiroidi Çevreleyen Servikal Yapılarla İlişkisi (66).

Tiroid bezi, follikül denilen yapılardan oluşur. Folliküllerin içinde kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Follikül duvarı tek sıra tiroid follikül epitel hücrelerinden oluşur. Follikül hücreleri tiroglobülin (Tg) sentezler. Tiroglobülin, hücre yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığı ile follikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka parafolliküler hücreler (tiroid medüller C hücreleri) vardır. Parafolliküler hücreler, vücut kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonin hormonunu salgılar (63,65) (Şekil 2.6).

2.5.2. Tiroid Hormon Sentez Basamakları

Tiroid hormon sentez ve sekresyonundaki basamaklar şöyle sıralanabilir:

- 1- İyodun aktif olarak tiroid bezi tarafından tutulumu ve oksidasyonu (oksidasyon).
- 2- Tiroglobulin sentezi ve metabolizması.

- 3- Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu).
- 4- İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması (koupling, kenetlenme).
- 5- MIT/DIT, T4 ve T3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi.
- 6- MIT ve DIT'lerin deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması (67).

2.5.2.1. İyodun Tutulumu ve Oksidasyonu

Özellikle süt, et, tahıl, sebze, vitamin preparatları ve ilaçlar ile oral yoldan alınan iyot, iyodide indirgenerek üst gastrointestinal sistemden emilir (68). Bunun yanında deri, akciğerler, mukoz membranlardan da iyot emilimi olmaktadır (69). Tiroid hormon sentezinde birinci ve hız kısıtlayıcı basamak, iyodidin hücre membranını geçerek tiroid folliküler hücresi içine girmesidir (69,70). İyodun tiroide transportundan tiroid follikül hücrelerinin bazal membranında yer alan "Sodyum/İyodid symporter " (NIS) adı verilen bir protein sorumludur (71). Tiroid içine alınan iyodid hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için tiroid peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve iyodun bağlanacağı protein olan tiroglobulin (Tg) gereklidir. TPO, demir (hem) içeren bir enzimdir ve aktivitesi için H_2O_2 gereklidir. TPO enzimi tiroid hücresinin apikal membranında yer alır. Tiroid içindeki iyodid havuzunun az bir kısmını diyetle alınan iyodid oluştururken, büyük kısmını iyodotirozinlerin deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi için iyoda ihtiyacı olan tiroid bezinin, iyoda karşı yüksek bir afinitesi vardır. Tiroid bezinin iyoda karşı olan afinitesi, tiroid bezinin uyarıldığı bazı durumlarda (iyottan fakir diyet, TSH, tiroid stimüle edici immünglobulinler, bazı ilaçlar) birkaç katına çıkabilir. Bromid, perklorat, nitrat, tiyosiyanat, teknesyum perteknetat gibi anyonlar, iyodür transportunu inhibe ederler (69,70).

2.5.2.2. Tiroglobülin sentezi ve metabolizması

Tiroglobülin, yaklaşık 650.000 dalton molekül ağırlığında, tiroid folliküler hücrelerinin ribozomlarında sentezlenen, golgi alanlarında glikolize edilen bir glikoproteindir (68,72). Tiroglobulinin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır (73). Tiroid bezine aktif transport ile alınan iyodür, MIT ve DIT oluşturmak üzere tiroglobülin

glikoproteininde bulunan tirozin aminoasit kalıntılarına; 3^o ve 5^o pozisyonlarında bağlanır. Tiroid bezine alınan iyodür, tiroglobülin glikoproteinindeki tirozin aminoasit kalıntıları ile reaksiyona girmeden önce tiroid peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar. Tiroid fagolizozomlarında hidrolize olmamış az miktarda tiroglobulin, salgılanan iyodotironinlerle birlikte dolaşıma geçer. Serumda ölçülen tiroglobulin düzeyi tiroid aktivitesi ve tiroidden kaçak hakkında indirek bilgi verir (74). Tiroglobulin sentezi TSH kontrolü altındadır. Tiroglobulinin kandaki düzeyi dışardan TSH verilince artar, tiroid hormonu tedavisi sırasında azalır.

2.5.2.3. Tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyon)

Tiroid bezinde peroksidaz enzimi ile okside olan iyot, tiroglobulin molekülü üzerindeki tirozine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki monoiyodotirozin (MIT) bileşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur.

2.5.2.4. İyodotirozinlerin iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturmaları

İyodotirozin oluşumundan sonra, tiroglobülin molekülü içinde iyodotirozinlerin birleşmesi gerçekleşir. İyodotirozinlerin birleşmesi, tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği oksidatif bir reaksiyondur. Bir MIT ve bir DIT'in alanin zincirini kaybederek birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'in birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme "koupling" denir. Tiroid peroksidaz enzimi oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin birleşmesini katalizleyerek (kenetlenme) T3 ve T4 sentezini sağlar. Tiroglobulin üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oranlar azalır. Diyetle yeterli miktarda iyot varlığında, ortamda bulunan tiroid hormonlarının %93'ü tiroksin (T4), %7'si triiyodotironin (T3) şeklinde bulunur.

2.5.2.5. MIT/DIT, T4 ve T3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi

Tiroid hormonlarını içeren tiroglobulin, follikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır. Kolloid, follikül lümenini dolduran ve sürekli yenilenen bir yapıdır. Vücuttaki iyot havuzunun

önemli bir kısmı kolloid içinde bulunur ve her gün %1 kadarı bu döngü içinde yenilenir. Tiroid hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara ulaşabilmesi için tiroglobulinden ayrılması gerekir. Tiroid hormonlarına ihtiyaç durumunda önce kolloid maddesi folliküler hücre ile kontakt kurmalıdır. Kolloid maddenin endositoz ile folliküler hücre içine alınması TSH'nin kontrolü altında gerçekleşir. TSH sekresyonu sonucu endositoz ile folliküler hücre içine alınan kolloid damlacıkları, lizozomal enzimler yardımıyla tiroglobulinden ayrılıp MIT, DIT, T3 ve T4'e serbestleştirir. T3 ve T4 hücre içinden dolaşıma verilir. Tiroid bezinden salınan en önemli hormon T4'dür. Vücuttaki total T3'ün ancak %15'i tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur (75,76).

2.5.2.6. MIT ve DIT'ların deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması

Tiroglobülinin proteolizinden sonra serbestleşen MIT ve DIT'in deiyodinasyonu, iyodotironin deiyonidaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir ve ortaya çıkan iyodür, tiroid bezi tarafından tekrar tekrar kullanılır. Tirosinin monodeiyonidasyonu, değişik dokularda üç farklı deiyonidaz enzimi tarafından katalize edilir .

1- Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) (D1)

2- Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) (D2)

3- Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) (D3)

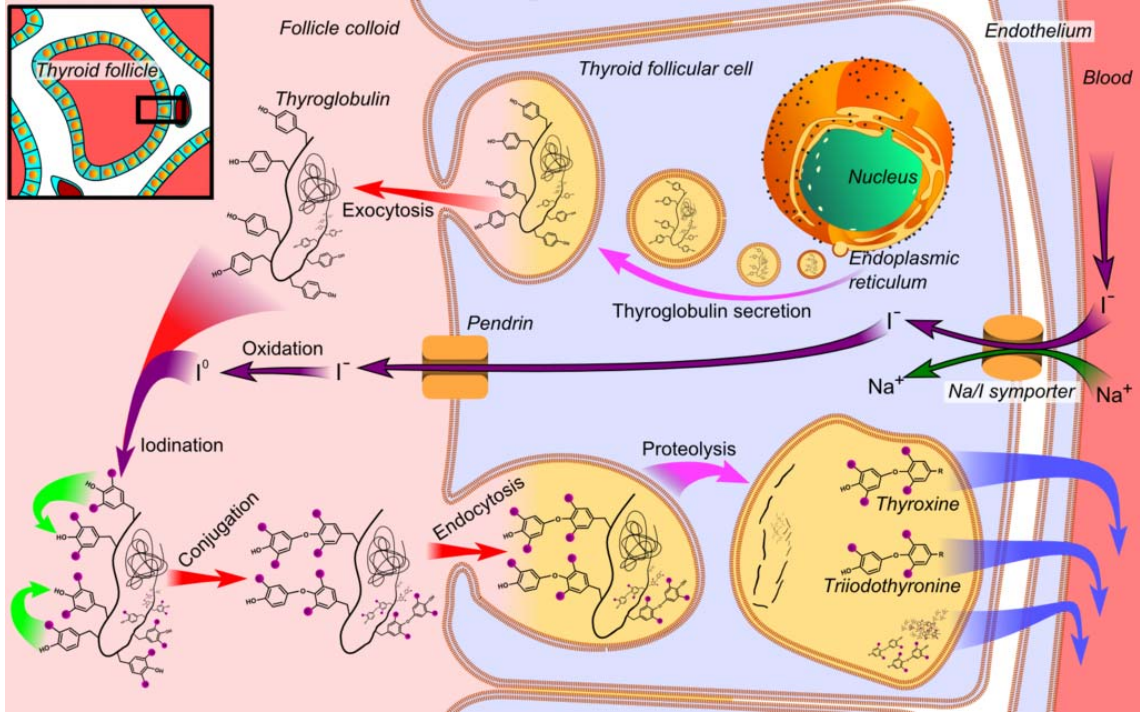
Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) iyodotironinin iç (5) ve dış (5') halkalarının deiyodinasyonunu katalize edebilen tek enzimdir. T4'ün 5' monodeiyodinasyonu ile T3; 5 monodeiyodinasyonu ile rT3 (reverse triiyodotironin) oluşur. Bu dönüşüm serum T3 düzeyinin büyük kısmından sorumludur. Dolaşımdaki T3'ün sadece %15-20'si tiroid bezi tarafından salgılanır. Dolaşımdaki T3'ün %80'lik bölümü ise periferik dokulardaki MDI-I enzimi ile T4'ten meydana gelir. Propiltiourasilin 5' monodeiyodinasyon basamağına inhibitör etkisi vardır. İnsanlarda MDI-I aktivitesi karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde bulunur. Fetusta MDI-I düzeyi düşük olduğu için fetusun dokularında T4'ün T3'e dönüşümü göreceli olarak düşük olur (76,77).

Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) sadece dış halka üzerinde etki gösterir. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. MDI-II özellikle beyin için önemlidir. İnsanlarda MDI-II

aktivitesi tiroid, kalp, beyin, spinal kord, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, keratinosit, plasenta, böbrek ve pankreasta bulunur. Hipotiroid fetusta MDI-I aktivitesi düşer, MDI-II aktivitesi artar. Böylece hipotiroid fetus T4'ü karaciğerden beyine yönlendirerek beyin ve hipofizde hücre içi T3'ün kaynağı olan T4'ü yükseltir (76,78).

Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) plasenta, santral sinir sistemi, fetal karaciğer hemanjiomlarında eksprese olur. T3 ve T4'ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir. MDI-III T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. rT3 ve T2 inaktif hormonlardır. MDI-III fetal yaşamda yüksek düzeylerde bulunur. Enzimdeki bu yükseklik fetustaki düşük T3 ve yüksek rT3'ten sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca annedeki artmış T4 döngüsünde de plasentadaki MDI-III'ün önemli rolü vardır (79,80).

T4'ün vücutta tek kaynağı tiroid bezidir ve T4 düzeyi, T3'ten 50 ile 100 kat daha fazladır. T4'e göre T3'ün metabolik potansiyeli 3-4 kat daha yüksektir. Dolaşımdaki yarı ömürleri gözönüne alındığında T3'ün yarılanma ömrü T4'e göre çok kısadır. T3'ün yarılanma ömrü 6-24 saat iken, T4'ün yarılanma ömrü 6-9 gündür. Yenidoğanda ise T4 yarılanma ömrü erişkine göre daha kısa ve 3.6 gündür. rT3 metabolik olarak inaktiftir. Tiroid fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesinde serumda T3 ve T4'ün biyolojik olarak aktif olan serbest formlarının ölçülmesi gereklidir. Hücre içine girerek esas hormonal etkinliği sağladığı için metabolik aktivitenin göstergesi serbest hormon düzeyleridir. Serum T4 değerinin yaklaşık %0.03'ü, T3'ün ise %0.3'ü serbest halde bulunur (69) (Şekil 2.7).



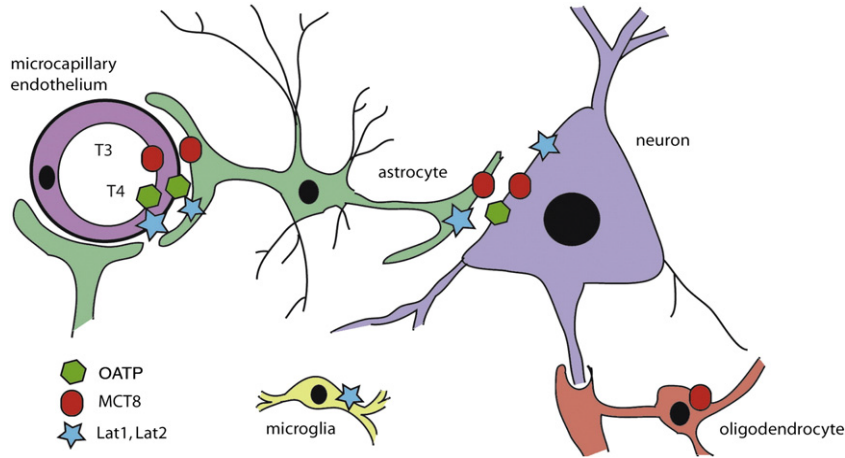
Şekil.2.7. Tiroid Hormon Sentezi (104).

2.5.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etkileri

Tiroid hormonları tiroid folliküler hücrelerinden dolaşıma verildiklerinde plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. En önemli T4 taşıyıcı proteini, tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. T4'ün %70'i TBG'e, %10'u albümine, %20'si tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA)'e bağlanarak taşınır. T3 en çok TBG'e (%40-60) ve albümine bağlanır. TBG, TBPA ve albümin karaciğerde sentez edilir. Fetüste bu proteinlerin üretimi gestasyonun son yarısında progresif olarak artar. Östrojen ile fetal hepatik TBG üretimi artar. Gebelik boyunca plasental östrojen ve fetal tiroid hormon üretiminin artışı gestasyonun son yarısında TT4 ve sT4'ün artmasına neden olur (81). Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest formdaki tiroid hormonlarıdır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez. Taşıyıcı protein anomalileri klinik belirti vermez ve tedavi gerektirmezler (67).

2.5.3.1. Tiroid Hormon Taşıyıcıları

TH aminoasit türevi hormonlardır ve organik anyon taşıyıcıları (Oatp1c1, Oatp1a2 ve Oatp1a4), L tipi aminoasit taşıyıcıları (Lat1 ve Lat2) ve monokarboksilat taşıyıcıları (MCT8 ve MCT10) aracılığı ile hücre zarından hücre içine taşınır (96). MCT8, primer TH taşıyıcısı olarak bilinmektedir (82,83). L-sistin ve L-glutamat sodium bağımsız değiştirici (xCT) olan değişmiş aminoasitleri negatif olarak taşıyabilen başka bir aminoasit taşıyıcı daha vardır ki, Lat taşıyıcılara yakın özellikler gösterir. (84). Kemiricilerde TH'nın giriş yolu, koroid pleksus yoluyla beyin omurilik sıvısına (BOS) giren bazı TH ile serebral dolaşım ve kan beyin bariyeri yolu ile olur. T4, TH bağlayıcı protein olan transtiretin (TTR) ile beyne taşınır. Kan yolu ile beyne taşınan T4, endotelial hücreler üzerinden geçer ve astrositlerin yüzeyinde bulunan Oatp1c1 hücre zarı taşıyıcı protein aracılığıyla, astrositler tarafından alınır. Astrositlerde D2 ile deiyonize edilerek T3 üretilir. T3, MCT8 aracılığı ile hücre dışına çıkar ve yine MCT8 aracılığı ile oligodentositler ve nöronlar tarafından hücre içine alınır. Hücre içinde T3, ya yer değiştirip THR'ne bağlanır ya da D3 aracılığı ile biyolojik olarak inaktif olan T2'ye metabolize olabilir. İnsanlarda MCT8 eksikliğinin şiddetli zeka geriliği, kas hipotonisi ve hipoplazisi gibi kemiricilerden daha büyük nörolojik hasara yol açtığı bildirilmiştir. İnsanlarda gelişmekte olan nöronlarda mevcut olmayan, gelişen sıçan beyinde tanımlanan Lat2'nin bu durum için bir aday olduğu ileri sürülmüştür (85-86). Beyin nöronlarında MCT8, T3'ün nöronal alınımı için esastır. MCT8 yetersiz farelerde T3 ve T4'ün beyne alınımı azalır. MCT8 serebral mikrodamarlarda tanımlanmıştır ve insan, fare ve sıçan beyinde Kan Beyin Bariyerinde gösterilmiştir (KBB). Oatp1c1 insan KBB'inde çok az, fare ve rat KBB'de güçlü olarak ekspre edilmiştir. MCT8 yetersiz farelerde Allan Herndon Dudley Syndrome (AHDS) hastalarda bulunan nörolojik değişikliklerin farelerde gözlemlenmemesinin nedeni olarak Oatp1c1'in insanlara oranla farelerde daha yüksek olarak bulunması gösterilmiştir. Oatp1a2 ve Oatp1a4 beyinde ekspre edilmiştir. Lat1 ve Lat2 beyin kapiler endotel hücrelerinin luminal ve abluminal membranlarında ekspre edilmiştir. xCT oksidatif strese karşı nöronları korur (84,87,96,97) (Şekil 2.8) .



Şekil 2.8 Beyin hücrelerinde tiroid hormon taşıyıcıları (97).

2.5.3.2. Tiroid Hormon Reseptörlerinin Rolü

TH, ağırlıklı olarak nükleer THR'ne bağlanarak biyolojik etki gösterir, fakat belirli nongenomik etkileride öne sürülmüştür (88-89). Bu reseptörler beyinde hormonal sinyali hücreyel bir yanıtı uyum sağlamada merkezi bir role sahiptirler (90-91). Beyindeki T3 biyoyararlanımı, TH miktarına, kan-beyin bariyeri yoluyla taşınmasına, T4'ün D2 ile deiyonizasyonuna ve D3 tarafından yıkımlanmasına bağlıdır. THRleri T3'ün biyolojik aktivitelerinin çoğunu düzenler (92-95). THR α ve THR β olmak üzere iki tip TH reseptör geni ve TR α 1, TR α 2 ve TR β 1, TR β 2 olarak dört farklı reseptör izoformu vardır ve bunlar arasında sadece TR α 1, TR β 1 ve TR β 2 T3 bağımlı nükleer transkripsiyon aktivatörleri olarak kabul edilir. En yaygın mutasyonlar TR β 2 alt tipinde meydana gelmektedir. T4'ün çoğu hücreye girdiğinde iyodunu kaybederek T3'e döndüğünden genelde reseptör bağlama alanlarının çoğu T3 tarafından işgal edilir. Tiroid Hormonu reseptörleri (THR), steroidler, vitamin D3, retinoik asit, prostaglandinler, terpenler, farnesoids ve yağ asitleri gibi maddelerinde reseptörünü içeren, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir.

Beyinde her iki tip THR geni bulunur. Yetişkin sıçan beyinde tüm THR'nin %70-80'inden daha fazlası THR α 1 izoformudur. Bu reseptör proteinler baskın olarak beyin ve beyincikte bulunur. Hem insanlarda hemde kemiricilerde THR α 1 izoformu fetal beyin gelişimi esnasında önemli bir rol oynar. THR α 1 mRNA fetal sıçan beyinde nöral tüpte embriyonal 11. günde, diansefalon ve ventral rombensefalonda embriyonal 12. günde tespit edilmiştir (98). Bu bölgelerde bulunan THR'nin gebeliğin erken

dönemlerinde maternal T4'den üretilen T3'ün biyolojik etkilerini düzenlediğine inanılır. THR β izoformları daha çok postnatal dönemde hipokampal piramidal ve granül hücreleri, paraventrikular hipotalamik nöronlar ve beyinciğin purkinje hücreleri gibi spesifik nöronlarda tanımlanmıştır (99). THR β izoformları baskın olarak görme ve işitme sistemlerinin gelişimi üzerine TH'nın etkilerini düzenler (100). THR eksikliğinin hipotiroidizmde görülen anormal beyin gelişimine yol açmayabileceğini, T3 eksikliğinin daha zararlı olduğunu öne süren çalışmalarda mevcuttur (90). Bernal (90) THR α 1 knock out farelerde, fareler hipotiroidi olsa bile normal beyin gelişimine sahip olduğunu göstermiştir. THR α 1 yokluğunun gelişim esnasında serebellar granül hücre göçünün etkilenmediği başka bir çalışmada da öne sürülmüştür (101). TR α 1 mRNA beyinde hem nöronal hem de glial hücre tiplerinde yaygındır. TH'larının astrositlerin fonksiyonunu değiştirdiğini gösteren çok sayıda deliller olmasına rağmen, astrositlerde THR'nin varlığı tartışmalıdır (102-103). Astrositlerdeki THR'nin varlığı, oligodentrositler ve nöronlar ile karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir. TH'nın embriyonal beyin gelişimi üzerine etkilerinin TH'nın miktarına, selenoenzimlerin ve TH taşıyıcılarının varlığına, THR'nin fonksiyonlarına bağlı olarak, beyin farklı bölgelerinde ve farklı gelişim aşamalarında değişiklik göstermektedir (87).

2.5.4. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizmaları

Tiroid hormonlarının etki mekanizmaları genomik ve nongenomik olarak iki şekilde ele alınmaktadır. Genomik etki mekanizması tiroid hormonunun hücre nükleusundaki transkripsiyona etkisini açıklamaktadır. TR α 1, TR β 1 ve TR β 2 reseptörleri, hedef genlerin promotor bölgelerine bağlanan tiroid hormonu yanıtı element (THYE) olarak tanımlanırlar. Ligand bağlı olmayan tiroid hormonu reseptörleri, THYE'lerini ve ko-reseptörleri bağlar ve transkripsiyona izin verilmeyen bir kromatin yapısını sürdürür. T3 bağlanması, ko-reseptörlerin ayrılması, ko-aktivatörlerin takviyesi ve transkripsiyona izin veren yeni modellemenin oluşması ile sonuçlanır. Tiroid hormonu reseptörleri , hormon yokluğunda bile gen ifadenmesini etkileyebilirler (105). Geleneksel mekanizma T4'ün T3'e dönüşümü ve T3'ün intrasellüler nükleer tiroid hormon reseptörlerine bağlanıp transkripsiyonu modüle etmesidir (106-107). Ciddi nörogelişimsel hasarlara tiroid hormon eksikliğinin yol açması bilinmekte iken, nükleer tiroid hormon reseptörlerinin yokluğu gelişim üzerinde çok az bir etkiye sahiptir (108,109). Bu

durum ya ligand bağı olmayan tiroid hormon nükleer reseptörlerinin hipotiroidizmin sonuçlarına aracılık etmesi ile ya da nükleer olmayan tiroid hormonu reseptörlerinin varlığı ile açıklanabilir (110).

Tiroid hormonunun nongenomik etki mekanizmaları son çalışmalarla izah edilmiştir. Tiroid hormonunun genomik olmayan etkileri Ca^{+2} , cAMP ya da protein kinaz sinyal kaskadlarının aracılık ettiği tahmin edilen çeşitli fizyolojik süreçleri kapsar (111). Genomik olmayan etki alanları plazma zarı, sitoplazma, hücre iskeleti ve alt hücrel organellere lokalizedir. Membran reseptörü olarak Integrin- α vb5, T4'e yüksek affinite gösterir ve MAPK (ERK1/2) sinyal yolağını aktive ederek nükleer reseptör fosforilasyonunu, anjiogenez indüksiyonunu ve hücre büyümesini indükler (112). Integrinler sinir sistemi gelişimi boyunca mevcuttur (113) ve nöronal göçü (114) ile apoptozisi (115) düzenlerler. Ayrıca sitoplazmik T3/TR β 1'in fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)'ı aktive ettiği ve hipoksi ile indüklenen faktör 1a ifadenmesini post-transkripsiyonel olarak düzenlediği gösterilmiştir (111). Diğer yandan diiodotironinin (T2) mitokondriyal sitokrom-c-oksidad Va'ya ve T3 p28 ve p43 denen TR α izoformlarına bağlanarak, mitokondrilerdeki hızlı termojenik yanıtlara aracılık eder (116). Ayrıca tiroid hormonları MAPK p38 65 izoformunu ve protein kinaz C'yi (117-118) kapsayan diğer ikincil haberci yolları da düzenleyebilir. Hızlı tiroid hormonu sinyali, hücre içi habercileri fosforilasyon yoluyla sodyum kanal fonksiyonunu düzenleyebilir (119).

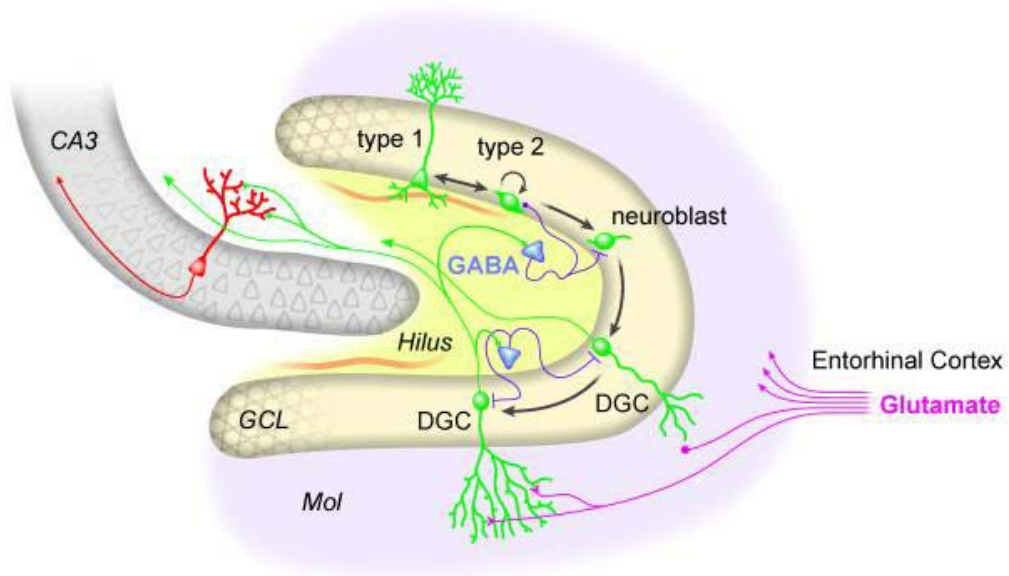
2.5.5. Tiroid Hormonları Ve Nörojeniz

2.5.5.1.Embriyonik ve Yetişkin Tip Nörojeniz

Nöral kök/progenitör hücrelerin çoğalma ve varolan nöral ağlara katılan yeni nöronlara dönüşme süreçlerine nörojeniz denir. Nörojeniz embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra lateral ventrikülün subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampusün subgranüler bölgesi (SGZ) ile sınırlıdır (120). Nörojeniz bu iki bölgede yaşam boyunca devam eder (121). Merkezi sinir sistemi embriyonik dönemde ektoderm tabakasının sinir tüpünün duvarlarından gelişir (nöralizasyon). Gelişimin 3 aşaması; hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşmasıdır. Nöroblast denen bir çok yavru hücre ventriküler bölgeden pia'ya doğru yayılım gösteren ince

fiberlerle (radyal glial hücreler) birlikte ilerleyerek göç ederler. Bu hücrelerin nöron görüntüsüne büründüğü ve özelliklerini göstermeye başladığı aşama, hücre farklılaşması aşamasıdır. Önce nöron farklılaşması sonra astrosit ve ardından oligodendrosit farklılaşması oluşur. Farklılaşan nöronlar bağlantılarını oluşturmaya ve işlevsel devreler kurmaya başlar (122).

Erişkin nörogenezde yeni nöral tabaka oluşumu olmaz. Oluşmuş tabakalara yeni olgunlaşmış nöronlar eklenir. İnsanlarda ve bazı memeli türlerinde yetişkin dönemde yeni nöronlar yapma yeteneği gösteren birkaç beyin bölgesinden biri hipokampüsdür. Dentat girusun subgranüler bölgesinde bulunan progenitörlerden yeni doğan nöronlar türer. Bunlar granül hücre tabakasına göç eder, gelen afferentleri alarak ve fonksiyonel efferentleri dağıtarak var olan devre ile birleşirler. Yeni nöronların üretimi hipokampal fonksiyonda önemli bir rol oynar (57). Hipokampüsta erişkin nörogenezin başlıca hücre ve aşamaları Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9 Hipokampüste Erişkin Nörogenez.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261815/figure/F1/>)

SGZ'deki radyal hücre popülasyonu pasif NSCs (tip 1 hücreleri)'ine karşılık gelir. Her ikisinde aktif bir şekilde astrosit ve nöroblast üreten nonradyal NSCs ile birlikte var olurlar. Nöroblastlar granül hücre tabakasına (GCL) göç ederler ve dentat granül hücrelerine (DGCs) dönüşürler. Yeni doğan dentat granül hücreleri moleküler tabakada(Mol) EC'den girdi alabilmek ve CA3

piramidal nöronlarına (kırmızı) aynı zamanda hilar internöronlarına (mavi) projekte olabilmek için yavaş yavaş karmaşık dentritik dallanma göstermeye başlar.

2.5.5.2. Nörogenezin Tiroid Hormonları tarafından Kontrolü

Gelişmekte olan beyin dokusu, T4 ve T3'ün en önemli hedef organlarından biridir. Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının fizyolojik fonksiyonu, gelişimin belirli aşamalarında farklılaşma ve olgunlaşma programlarını başlatan bir zamanlama sinyali sağlamaktır. Tiroid hormonları beyin gelişimi süresince, miyelinizasyon, nöral ve glial hücre farklılaşması, nöronal göç, sinaptogenesis gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler (92). Tiroid hormonunun oligodendrosit öncüllerinin üretimini azalttığı ve oligodendrosit farklılaşmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (123). Gelişim süresince nörojenik öncül üretimini $THRa$ 'nın blokajı inhibe eder (124). Nöronal progenitörlerin postmitotik canlılığını sürdürmesini tiroid hormonu azaltır (125). Ayrıca onların göçünü, dallanmasını ve spesifik fenotipik işaretleyicilerin ifadesini etkiler (126). Tiroid hormonunun astrositlerin gelişimi süresince olgunlaşmalarını ve morfolojilerini düzenlediği gösterilmiştir (127).

Fetal gelişim sırasında TH reseptörlerinin ifadelenmesi, fetal tiroid bezinin fonksiyonel olmasından öncedir (128). Nöronal indüksiyon, nörolasyon (embriyonun gelişiminde sinir dokusunun oluşması), polaritenin ve segmentasyonun yerleşimi gibi embriyonal nöronal gelişimin erken basamakları muhtemelen tiroid hormonlarından etkilenmez. Hipotiroid annelerin bebeklerinde, embriyo, tiroid işlevlerinin başlamasından (12-14. haftalar) önce plasentadan geçebilen maternal tiroid hormonlarına tam olarak bağımlıdır ve tiroid hormon takviyesi kalıcı beyin hasarlarını engeller (129,130). Fetal tiroid hormon sekresyonu anormal olsa bile maternal transfer, nöronal gelişimde koruyucu bir rol oynar (130). Hamileliğin ilk 3 ayı boyunca tedavi edilmeyen maternal hipotiroidizm, normal T4 seviyelerine ya da serum TSH seviyesindeki yükselmelere rağmen, çocuklarda düşük nörobilişsel fonksiyonlara neden olur (131,132). Ancak gebeliğin ilk yarı dönemi boyunca maternal tiroid hormonu üretimindeki eksiklik kretinizm denen tablonun oluşmasına neden olur.

2.5.6. Tiroid Foksiyon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme

Uzamsal öğrenme ve bellek bozukluğu genetik olarak hipotiroid hyt/hyt farelerde ve doğuştan hipotiroid hayvanlarda belirlenmiştir (133). T3 uygulanmış sıçanlar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında uzamsal bir görevi öğrenme görevinde kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Bu bulgu tiroid hormonlarının genomik olmayan (nongenomik) etkileri ile açıklandı (133). Bazı çalışmalarda, tiroid hormonlarının, hipokampüste sinaptik plastisite ile ilişkili olan NMDA reseptör alt birim ifadenmesini düzenledikleri ve sıçan hipokampal kültürlerinde NMDA reseptör iyon akımlarını azalttığı gösterilmiştir (134). Tiroid hormon düzeyindeki değişiklikler öğrenme ve belleği etkilemektedir. Sinir sistemi gelişimi süresince, tiroid hormonu nöronal ve glial progenitörler üzerinde onların çoğalmalarını, canlı kalmalarını ve farklılaşmalarını düzenleyerek kayda değer etkiler ortaya koyar. Beyin gelişiminin kritik safhası süresince tiroid hormonu eksikliği, ciddi bilişsel ve nörolojik bozukluklara katkı yapan köklü ve sıklıkla geri dönüşümsüz morfolojik kusurlar ile ilişkilidir. Yetişkinlik döneminde risk taşıyan tiroid hormon düzeyleri, öğrenme, bellek, ruhsal durum ile kuvvetli bir şekilde bağlantılı olan hipokampus gibi beyin bölgelerinde morfolojik değişikliklerin oluşumuna sebep olabilir (57).

2.5.7. Tiroid Foksiyon Bozukluklarının UDG Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının manipülasyonunun öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temsili olan UDG'yi etkilediği çeşitli hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Gelişim süresince tiroid hormonu eksikliğinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi ile ilgili davranışsal bulgular içeren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, UDG üzerine olan etkileri araştıran çalışma sayısı, özellikle hipertiroidi durumu için yeterli değildir. Erişkin tip hipotirodili sıçanlarda, UDG'nin kontrol grubu sıçanlara göre baskılandığı konusunda çalışma bulguları arasında bir uyum vardır. Örneğin, Artış ve arkadaşları (135), %0.05 konsantrasyonda 21 gün süreyle içme suyuna 6-n-propil-2-thiourasil (PTU) ilave ederek oluşturdukları erişkin tipi hipotirodide, 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 birlikteydi (135). Benzer UDG baskılanma bulgusu 1 haftalık

olduklarında içme sularına propiltiourasil karıştırılarak hipotiroidi olmaları sağlanan sıçanlardan 2-6 haftalık olduklarında hazırlanan hipokampus kesitlerinde CA1 bölgesinde de gösterildi (136). Hipotiroid sıçanlarda gözenen CA1 bölgesinden kaydedilen baskılanmış geç faz UDG yanıtları, tiroksin tedavisi ile düzelir ve bu düzelmeye siklik-AMP yanıtı element bağlayan protein (CREB) ve mitojenle aktive olan protein kinazlar gibi. (MAPKp44/42; ERK1/2) sinyal

moleküllerinin ekspresyonundaki artış da eşlik eder (137). Ayrıca nikotin uygulamasının da erişkin tip hipotiroid ratlarda, CA1 bölgesinde geç faz UDG bozukluğunu düzelttiği ve bunun CaMKIV, MAPKp44/42 ve CREB'in bazal seviyesindeki artış ile birlikte olduğu da gösterilmiştir (138). Hipotiroidizmin hipokampus sinapslarından başka sinapslarda da benzer etkiye neden olması, bu etkinin sinir sistemi içinde daha yaygın olabileceğini düşündürür. Örneğin erişkin tiroidektomili sıçanların superior servikal sempatik ganglion sinaptik plastisitesi, normal I/O ilişkisi göstermesine rağmen bozulmuş PTP ve UDG gösterdi. Bu bozulma hipotiroid sıçan gangliyonların CaMKII, nitrik oksit sentaz-1, heme oksijenaz-2, kalmodulin, protein kinaz C (PKC), ve aynı zamanda kalsinörin seviyelerinde azalma ile birlikte idi (139). Levotiroksin (L-T4), kurşun maruziyetinin sebep olduğu hipotiroidiyi ve sıçan hipokampusünden kayıtlanan UDG'deki bozulmayı da düzeltir (140).

Gelişimin erken safhalarında tiroid hormonunun artan kan seviyesi, sıçan hipokampal formasyonda belirgin nörokimyasal ve morfolojik değişikliklere neden olur. Buna rağmen hipertiroidizmin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olan etkisini göstermek için yapılan deneysel hayvan çalışmaları literatürde çok sınırlıdır. Pavlides ve arkadaşları (141), T3 enjeksiyonu ile oluşturdukları konjenital hipertiroid sıçanlarda UDG oluşumunun bozulduğunu ve bunun uzamsal öğrenme performansındaki bozulma ile beraber olduğunu buldular. Benzer bulgular 21 gün boyunca 0,2 mg/kg/ gün tiroksin ile erişkin tip hipertiroidizm oluşturulan 9-10 aylık sıçanlarda da gösterildi. Tiroksin verilen sıçanlar uzamsal bellek görevinde önemli ölçüde kötü performans sergilediler ve elektrofizyolojik analizlerde input-output ilişkisinde azalma görüldü (133).

2.6. REAL TIME PCR (RT-qPCR)

“Real-time PCR” teknolojisi DNA'nın ya da mRNA örneklerinin çoğaltımını ve ürünlerinin miktarını tek bir tüpte tespit edebilen son yıllarda popüler olmuş bir

yöntemdir . PCR reaksiyonunda üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış ürün miktarı, bu üç adımın tekrarına bağlıdır.

- 1) Denatürasyon (90-95 °C)
- 2) Primer bağlanması (50-70 °C)
- 3) DNA sentezi (70-75 °C)

Bu üç adım bir PCR siklüsünü oluşturur.

İlk adımda, çoğaltılacak DNA denatüre edilerek tek zincirli hale getirilir. Bu DNA temiz olmak zorunda değildir ve genomik DNA, kurumuş kan gibi adli tıp örnekleri, uzun süre saklanmış tıbbi örnekler, tek bir saç teli, mumya kalıntıları, fosil gibi değişik kaynaklardan elde edilebilir. Sıcaklık 50 ile 70 °C arasında bir değere düşürülür ve primerlerin tek zincirli hale getirilmiş DNA'ya bağlanması sağlanır. Bu primerler yapay oligonükleotidlerdir (15-30 nükleotid uzunluğunda) ve çoğaltılacak DNA kısmının uçlarındaki tamamlayıcı dizilere özgül olarak bağlanır. DNA polimerazın ısıya dayanıklı bir şekli reaksiyon karışımına ilave edilir ve DNA sentezi 70 ile 75 °C arasındaki sıcaklıkta gerçekleşir. Ortamda Fenol kalıntılarının bulunması PCR ı inhibe eder. Son yıllarda PCR reaksiyonlarında, sıcaklık döngüleri sağlamak için kullanılan cihazların (termosikler) hassas ölçüm aletleriyle birleştirilmesi, real-time PCR olarak adlandırılan yeni bir yöntemin gelişmesine neden olmuştur. Real-time PCR'da ürünlerin analizi reaksiyon sırasında yapılmaktadır. Bu nedenle, agaroz jel elektroforezi, DNA bantlarının mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Real-time PCR ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde, diziye özgün olmayan floresan boyalardan ya da diziye özgün problardan yararlanılmaktadır (155).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

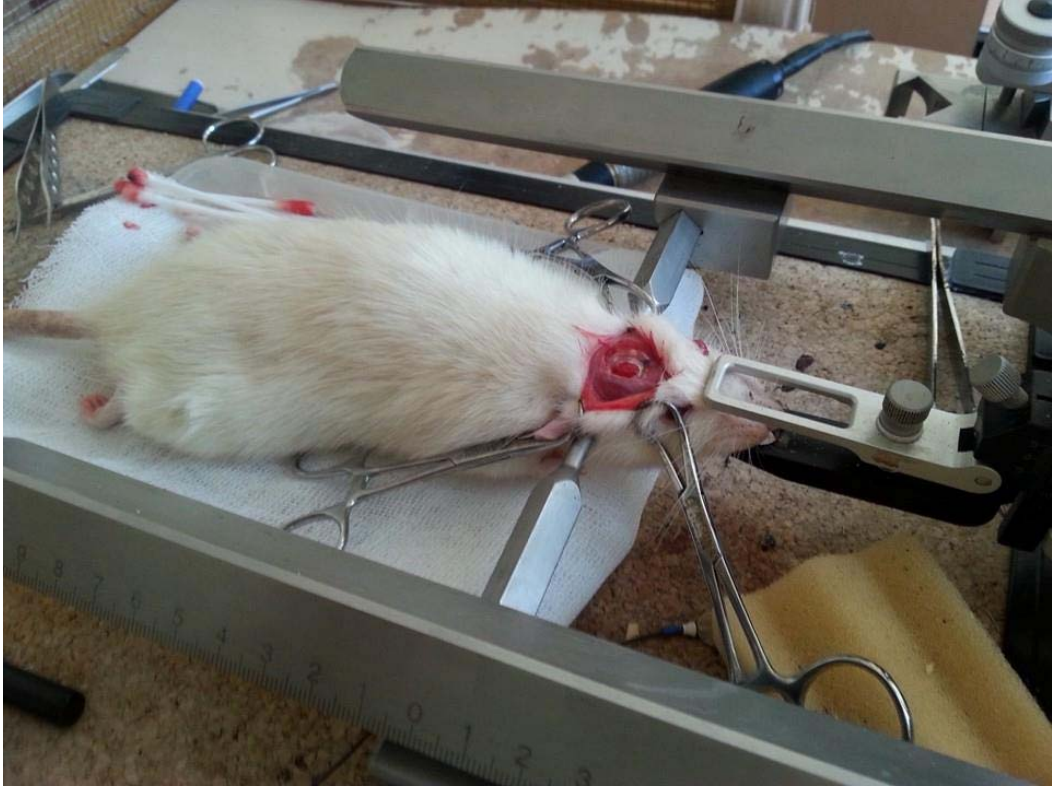
3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma için, 30 erkek 30 dişi 2-4 aylık Wistar Albino sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretildi. Sıçanların ağırlıkları 107–194 g arasında olup, musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen gösterildi. Bu deney, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 09.01.2013 tarih ve 13/11 sayılı onay alındıktan sonra gerçekleştirildi.

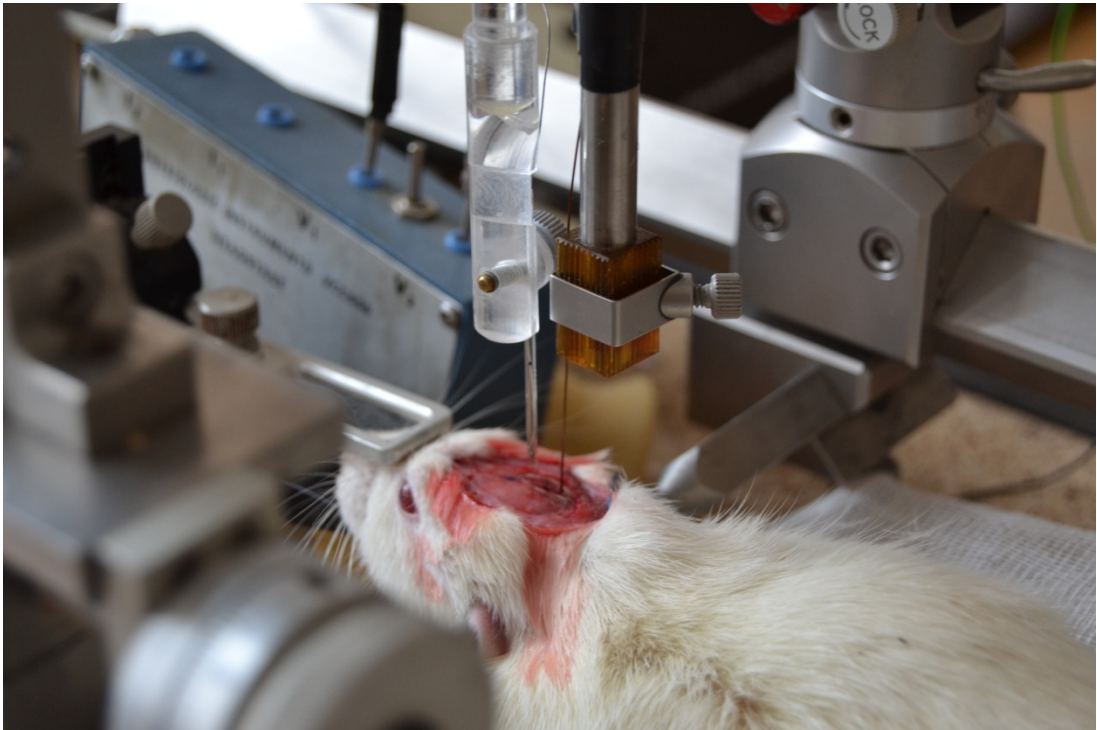
3.2. ELEKTROFİZYOLOJİ

3.2.1. Uyarı ve Kayıt

Sıçanlar ürethan anestezisi altında stereotaksik çatiya yerleştirildi ve kafatası kulak ve ağız çubukları ile sabitlendi. Cerrahi prensiplere uyularak orta hat kesisi ile saçlı deri açıldı ve kafatası ortaya çıkartıldı. Yüksek hızlı bir matkap kullanılarak sağ hemisfer üzerindeki kafatası bölümü oval bir pencere şeklinde açıldı. Daha sonra uyarım için medial perforan yoluna (AP:-7.0, ML:4.2 mm, bregmadan ve yüzeyde 2,2 mm) tungusten elektrot; alan potansiyellerinin kaydı için dentat girusa (AP:3.4, ML:2.13 mm, bregmadan) 2 kanallı kayıt cam elektrot indirildi. Kanallardan biri 3 M NaCl ile doldurulup eksitator postsinaptik alan potansiyelleri kaydedildi. Diğer kanala ise 100 pM Tiroksin doldurulup 15 dk boyunca intrahipocampal olarak (0,66 µl/dk) yüksek frekanslı uyarı sırasında, dentat girus granül hücre tabakasına bir hamilton enjektörü yardımıyla infüze edildi. 1 mA uyarı şiddetindeki elektrik uyarı ile perforan yolun uyarılmasına yanıt olarak bir alan potansiyeli kaydedildikten sonra (bazal kayıt), DG granüler hücrelerin tipik yanıtı (pozitif bir eksitator postsinaptik potansiyel ve bunun üstüne binmiş negatif bir popülasyon spike'ı) elde edilene kadar kayıt elektrodunun derinliği artırıldı. Elektrot yerleştirme işi bittikten sonra 0,1 mA -1,5 mA arasında şiddeti değişen uyarılar uygulanarak I/O ilişkisi belirlendi ve maksimum genlikli yanıtın yarısını oluşturacak olan uyarı şiddeti test uyarısı olarak belirlendi. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı. Deney sisteminin bir fotoğrafı Resim 3.1 ve Resim 3.2 de gösterilmiştir.



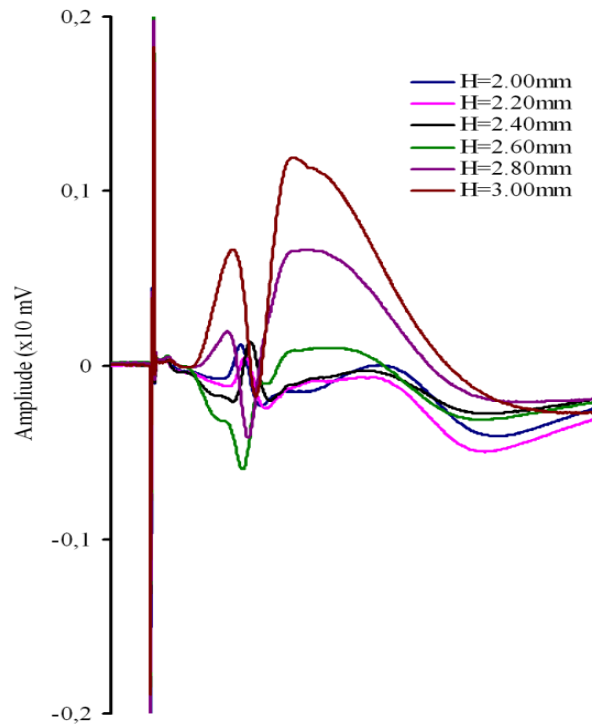
Resim 3.1 Stereotaksik çatıya yerleştirilmiş sıçanın deney sırasındaki görünümü .



Resim 3.2 Tiroksin infüzyonu.

3.2.2. 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 indirildi. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırarak en büyük cevabın eldesi sağlandı. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,51 mm kayıt elektrodu için 2,97 mm idi. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite, Şekil 3.1’de görülmektedir.



Şekil 3.1 Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite

3.2.3. Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü “Scope” yazılımı (AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapıldı. Tek fazlı 10 V 0,175-ms süreli palslar A/D çevirici (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla oluşturuldu ve uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanıldı. Kaydedilen biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltildi. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırıldı.

3.2.4. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input – Output (I/O) Curve”

Elektrotların yerleştirilmesinden 15 dakika sonra 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek I/O eğrileri elde edildi. Bu sırada akım şiddeti 0,1 mA'den 1,5 mA'e kadar 0,2 mA adımlarla artırıldı. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendi. En yüksek PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyaran şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı.

3.2.5. Uzun Dönemli Güçlenme

Test uyarını ile 30 sn'de bir uyarı verilerek 15 dakika süren bazal kayıt alındı. Bazal kaydın ardından 5'er dakika ara 100 Hz frekansında 1 sn süren yüksek frekanslı uyarım (YFU) ile UDG indüklendi. Son YFU uyarımını takiben toplam 90 dakika olacak şekilde 30 sn'de bir test uyarını ile uyarıma devam edildi.

3.2.6. Veri Analizi ve İstatistik

EPSP dalgasının eğimi, dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkı %20–80 arasında hesaplandı. PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yükselti arasındaki farktan hesaplandı. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'larından oluşan ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; YFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yüzdesi cinsinden hesaplandı. UDG'nin indüksiyonu için YFU sırasında oluşan eğim ve genliklerin; idame dönemi için ise son YFU'dan deney sonuna kadarlık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında Mann-Whitney U testi, unpaired Student t-testi ve Tek Yollu ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi.

3.2.7. Moleküler Çalışmalar

RT-qPCR : NMDA reseptör 1, NMDA reseptör 2A, NMDA reseptör 2B, p38 MAPK genlerine ait gen anlatımlarının incelenmesi RT-qPCR ile hizmet alımı şeklinde yapıldı. İncelenecek olan genlerin, gen bölgelerine ait sekanslar kullanılarak primer seçimleri, NCBI web sayfası üzerinde bulunan program vasıtasıyla yapıldı. Gen ekspresyonunu belirlemek amacıyla, önce her bir deney grubundaki rat hipokampus dokularından ExiprepTM Plus Tissue Total RNA Kit (Bioneer, South Korea) kullanılarak total RNA izolasyonu yapıldı. Nükleik asit kaliteleri kontrol edildikten

sonra, Accu Power Green Star™ qPCR PreMix (Bioneer , South Korea) (ve çalışacağımız gen hedeflerine uygun primer çiftleri) ile birlikte örnek RNA'ları kullanılarak amplifikasyon eğrileri elde edildi. Referans kullanılarak elde edilen 'standart doğru'lara göre örneklerin kopya sayıları (kantitasyonu) belirlendi ve ekspresyon seviyeleri değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. I/O Eğrilerinin Analizi

Elektriksel uyarılarla aktive edilen sinaptik plastisite gücünü etkileyen faktörlerden birisi, sinapsın bazal etkinliğidir. Çalışmamızda bu bazal etkinlik, yüksek frekanslı uyarımdan önce, 0.1 mA- 1.5 mA arasında değişen şiddete sahip kare puls'lar uygulanarak elde edilen I/O eğrileri ile incelendi. Her uyarı şiddeti için ölçülen PS genişliği ve EPSP eğimlerinin ortalama değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de sunuldu.

Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi, uyarı şiddeti arttıkça PS genişliğinin arttığını ($F_{7,224} = 11.77$; $p < 0.001$); T4 infüzyonun ($F_{7,133} = 0.27$; $p > 0.05$) bu artışı etkilemediğini ortaya koydu. Bu analiz, yüksek frekanslı uyarım ile UDG'nin tetiklenmesinden önce perforan yol- dentat girus sinapslarındaki etkinlik gücünün gruplar açısından benzer olduğuna işaret etmektedir. Ancak, anlamlı şiddet X cinsiyet etkileşimi ($F_{7,224} = 0.16$; $p = 0.012$) cinsiyetler arasındaki farklılığın, bazal koşullardaki farklılıklara bağlı olabileceğini gösterdi.

Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi, uyarı şiddeti arttıkça EPSP eğiminin arttığını ($F_{7,357} = 15.66$; $p < 0.001$); T4 infüzyonu ($F_{7,357} = 0.44$; $p > 0.001$) ve cinsiyetin ($F_{7,357} = 0.60$; $p > 0.001$), bu artışı etkilemediğini ortaya koydu. Bu analiz, yüksek frekanslı uyarım ile UDG'nin tetiklenmesinden önce perforan yol- dentat girus sinapslarındaki etkinlik gücünün gruplar ve cinsiyetler açısından benzer olduğuna işaret etmektedir.

Tablo 4.1. 0.1 mA – 1.5 mA Arasında Değişen Uyarı şiddetleri ile Oluşan PS genliklerinin (mV) T4 ve cinsiyete göre değerleri

PS IO	ERKEK		DİŞİ	
UYARI ŞİDDETİ	KONTROL PS Genliği n=8	TİROKSİN uygulanan grup PS Genliği n=8	KONTROL PS Genliği n=8	TİROKSİN uygulanan grup PS Genliği n=8
0.1mA	1.1±0.2 mV	1.70±0.30 mV	1.5±0.2 mV	1.48±0.20 mV
0.3 mA	3.3±0.4 mV	3.96±0.54 mV	4.0±0.4 mV	4.59±0.54 mV
0.5mA	5.1±0.5 mV	5.60±0.87 mV	5.9±0.5 mV	7.54±1.01 mV
0.7mA	6.8±0.7 mV	6.75±1.05 mV	7.3±0.6 mV	9.50±1.25 mV
0.9mA	7.6±0.7 mV	7.35±1.24 mV	8.2±0.7 mV	10.89±1.35 mV
1.1mA	8.3±0.8 mV	7.70±1.38 mV	8.9±0.7 mV	11.95±1.34 mV
1.3mA	8.7±0.8 mV	8.30±1.45 mV	9.7±0.8 mV	12.62±1.36 mV
1.5mA	9.1±0.8 mV	8.46±1.58 mV	9.9±0.7 mV	12.99±1.40 mV

(Gruplar arasında fark yoktur ; $P \geq 0.05$)

Tablo 4.2. 0.1 mA – 1.5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimlerinin (mV/ms) T4 durumu ve cinsiyete göre değerleri

EPSP IO	ERKEK		Dişi	
UYARI ŞİDDETİ	KONTROL n=8	TİROKSİN n=8	KONTROL n=8	TİROKSİN n=8
0.1mA	4.08±0.30mV/ms	4.32±0.44 mV/ms	4.30±0.33 mV/ms	4.60±0.18 mV/ms
0.3mA	4.89±0.32mV/ms	4.98±0.49 mV/ms	5.11±0.41 mV/ms	5.51±0.40 mV/ms
0.5mA	5.38±0.34 mV/ms	5.49±0.56 mV/ms	5.51±0.44 mV/ms	5.91±0.42 mV/ms
0.7mA	5.66±0.35 mV/ms	5.77±0.57 mV/ms	5.79±0.44 mV/ms	6.05±0.40 mV/ms
0.9mA	5.94±0.38 mV/ms	6.07±0.63 mV/ms	5.92±0.44 mV/ms	6.11±0.40 mV/ms
1.1mA	5.99±0.39 mV/ms	6.08±0.64 mV/ms	6.16±0.44 mV/ms	6.32±0.41 mV/ms
1.3mA	6.12±0.40 mV/ms	6.17±0.66 mV/ms	6.31±0.45 mV/ms	6.53±0.43 mV/ms
1.5mA	6.23±0.42 mV/ms	6.22±0.66 mV/ms	6.27±0.44 mV/ms	6.56±0.41 mV/ms

(Gruplar arasında fark yoktur ; $P \geq 0.05$)

4.2.UDG Yanıtlarının Analizi

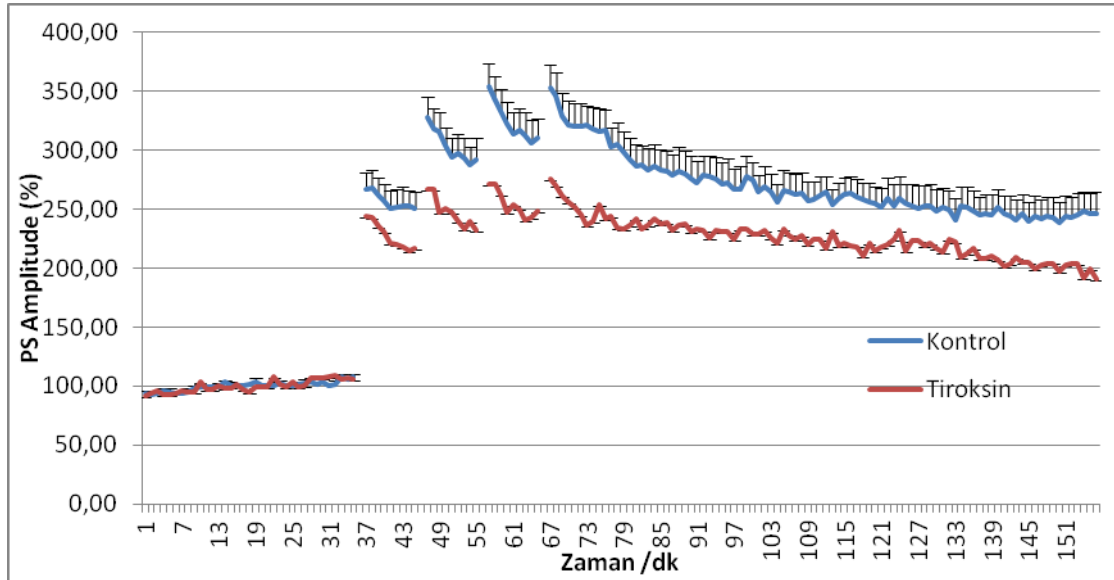
Çalışmamızda, I/O analizlerinden de görüldüğü gibi bazal etkinlikleri benzer olan sinapslar, yüksek frekanslı uyarım ile uyarıldıklarında UDG gösterdiler. Uzun dönemli güçlenme, hem PS genliği hem de EPSP eğimi kullanılarak ölçüldü. İndüksiyon dönemi için, uyarımın verildiği 15 dakikalık dönemdeki potansiyellerin; idame dönemi için ise 15-60ncı dakikalar arasındaki potansiyellerin genlik ve eğim ortalamaları hesaplandı. Bu değerlerin ortalama ve standart hataları ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.3’de sunuldu. Ayrıca deneylerde elde edilen EPSP eğim ve PS genliklerinin ortalamalarının zaman içindeki değişimleri de Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.3. İndüksiyon ve İdame dönemleri için hesaplanan ortalama güçlenme değerleri.

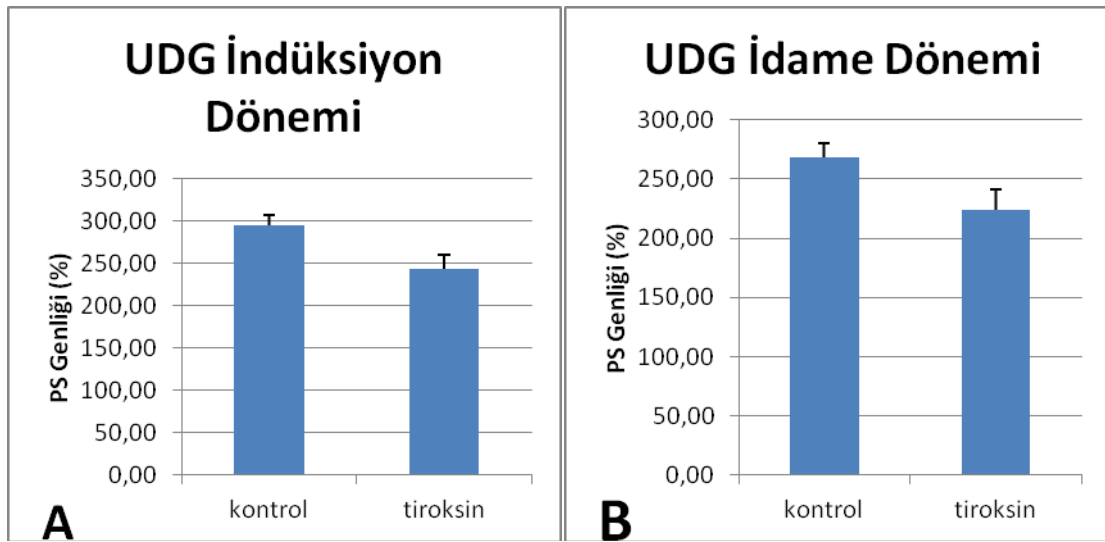
	PS		EPSP	
	İNDÜKSİYON	İDAME	İNDÜKSİYON	İDAME
Kontrol-Erkek	300.61±15.10	277.63±13.9	148.84±5.20	131.61±4.89
Kontrol-Dişi	289.68±16.84	262.70±14.2	150.95±4.38	138.99±5.22
Tiroksin-Erkek	238,00±20.03	228.32±22.45	136.92±7.23	133.63±16.35
Tiroksin-Dişi	248.42±25.16	201.87±22.55	132.72±4.64	112.02±4.08

Değerler (%) ortalama ± standart hatadır. $P \geq 0.05$

PS genliği dört YFU'nın (100Hz) 5'er dakika ara ile verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde kontrol grubunda erkek ve dişi sıçanlarda %300.61±15.10 ve %289.68±16.84 oranında potansiyalize olurken; bu değerler tiroksin infüze edilen gruplarda sırasıyla %238.00±20.03 ve %248.42±25.16 olarak bulundu (Tablo.4.3). İndüksiyon döneminden kayıt sonuna kadar ölçülen idame döneminde ise PS genliği kontrol grubunda erkek ve dişi sıçanlarda %277.63±13.9 ve %262.70±14.2 oranında potansiyalize olurken; bu değerler tiroksin infüze edilen gruplarda sırasıyla %228.32±22.45 ve %201.87±22.55 olarak hesaplandı. Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi, yüksek frekanslı uyarımın PS genliğini, bazal genliğe göre anlamlı şekilde artırdığını ($F_{3,54}= 1.36$; $p<0.001$); bu artışın cinsiyetten etkilenmediğini ($F_{3,54}= 1$; $p>0.05$); ancak tiroksin infüzyonundan anlamlı düzeyde etkilendiğini ($F_{3,54}= 1.32$; $p<0.001$) ortaya koydu. Bu analiz, yüksek frekanslı uyarım verilmesi sırasında tiroksin infüze edilmesinin tetiklenen PS genliğindeki artışı her iki cinsiyette de azalttığını göstermektedir (Şekil 4.1- 4.2).



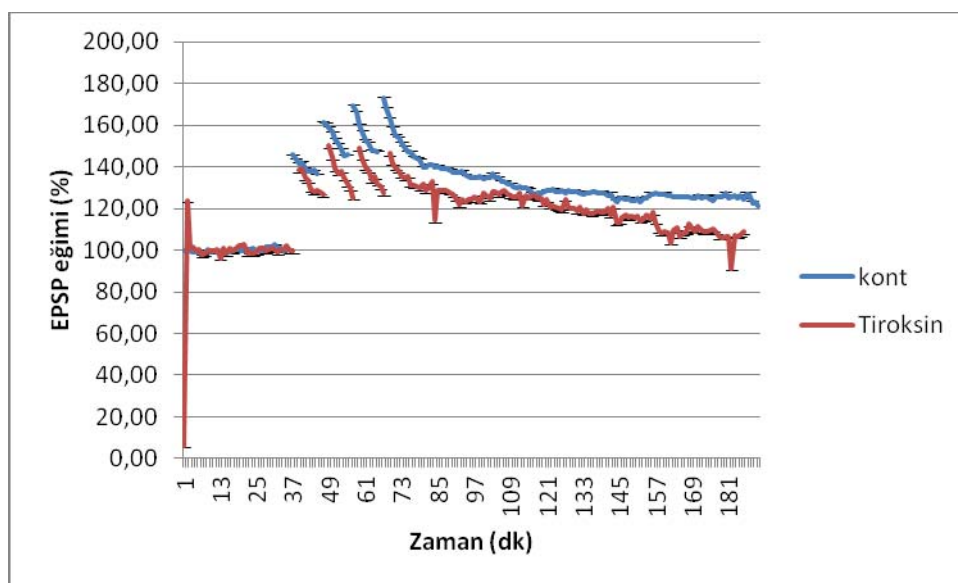
Şekil.4.1. Populasyon spike UDG sonuçları.



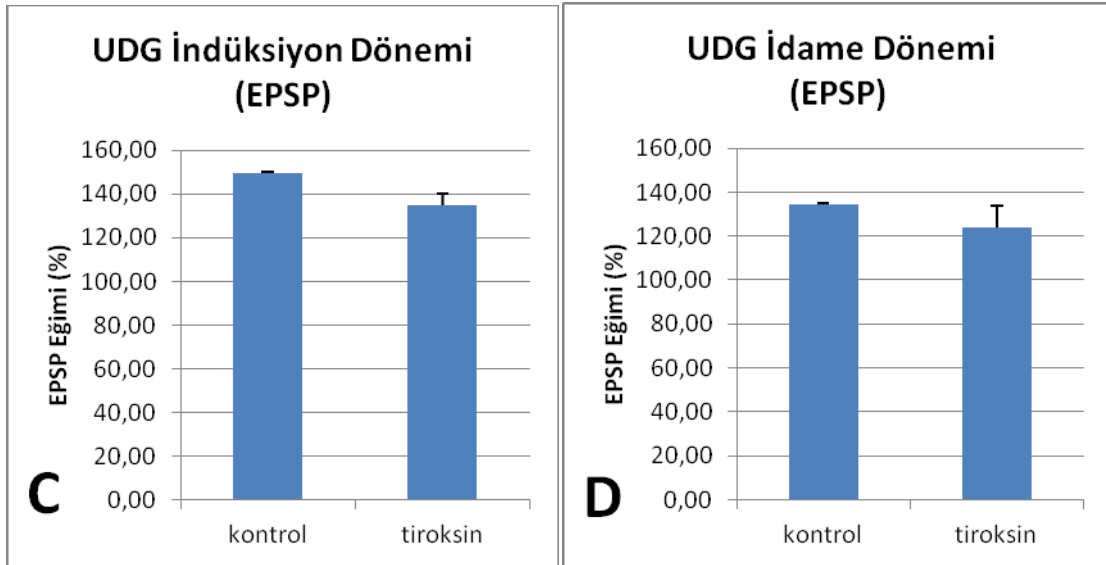
Şekil .4.2. İndüksiyon ve İdame dönemlerindeki PS genliklerinin ortalamaları . Kontrol ve hipertiroidili sıçanlarda indüksiyon ve idame dönemlerinde ortalama populasyon spike (PS) genliği uzun dönemli güçlenme yanıtlarının ortalamaları.

EPSP eğimi dört YFU (100Hz) uyarının 5'er dakika ara ile verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde kontrol grubunda erkek ve dişi sıçanlarda 148.84 ± 5.20

ve 150.95 ± 4.38 oranında potansiyalize olurken; bu değerler tiroksin infüze edilen gruplarda sırasıyla 136.92 ± 7.23 ve 132.72 ± 4.64 olarak bulundu (Tablo.4.3). İndüksiyon döneminden kayıt sonuna kadar ölçülen idame döneminde ise EPSP eğimi kontrol grubunda erkek ve dişi sıçanlarda 131.61 ± 4.89 ve 138.99 ± 5.22 oranında potansiyalize olurken; bu değerler tiroksin infüze edilen gruplarda sırasıyla 133.63 ± 16.35 ve 112.02 ± 4.08 olarak hesaplandı. Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi, yüksek frekanslı uyarımın EPSP eğimini, bazal genliğe göre anlamlı şekilde artırdığını ($F_{3,54} = 0.73$; $p < 0.001$); bu artışın cinsiyetten etkilenmediğini ($F_{3,54} = 0.62$; $p > 0.05$); ancak tiroksin infüzyonundan anlamlı düzeyde etkilediğini ($F_{3,54} = 0.48$; $p < 0.001$) ortaya koydu. Bu analiz, yüksek frekanslı uyarım verilmesi sırasında tiroksin infüze edilmesinin tetiklenen EPSP eğimindeki artışı her iki cinsiyette de azalttığını göstermektedir (Şekil 4.3- 4.4).



Şekil.4.3. EPSP-UDG sonuçları. Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol (erkek ve dişi) ve T4 uygulanan (erkek ve dişi) sıçanlara ait Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimlerinin deney süreçlerinin ortalaması.

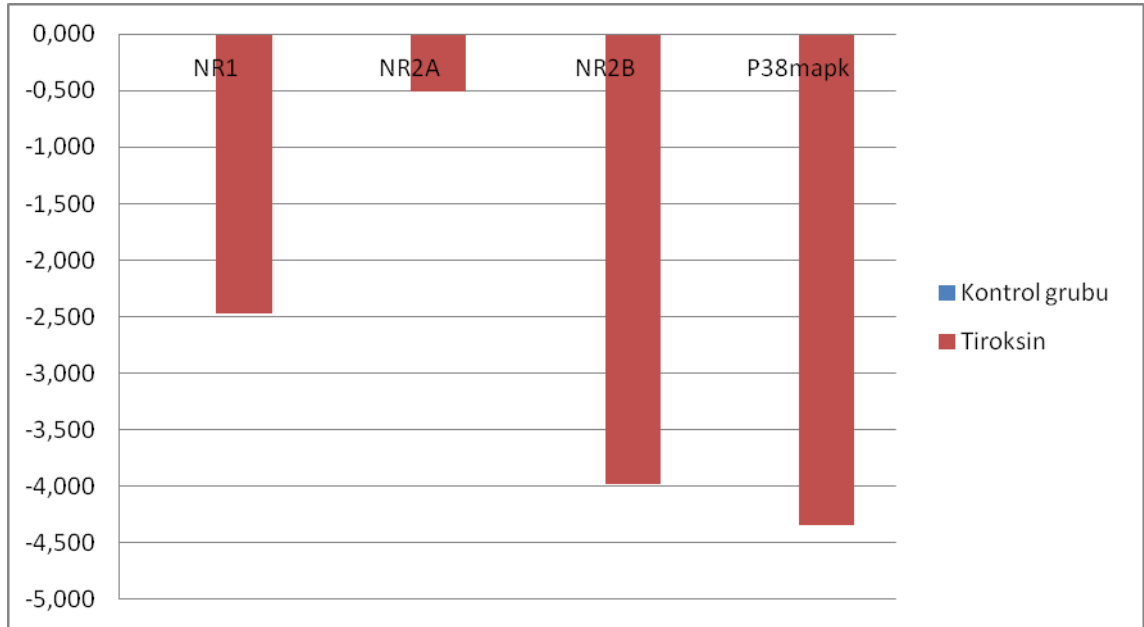


Şekil.4.4. İndüksiyon ve İdame dönemlerindeki EPSP eğimlerinin ortalamaları .

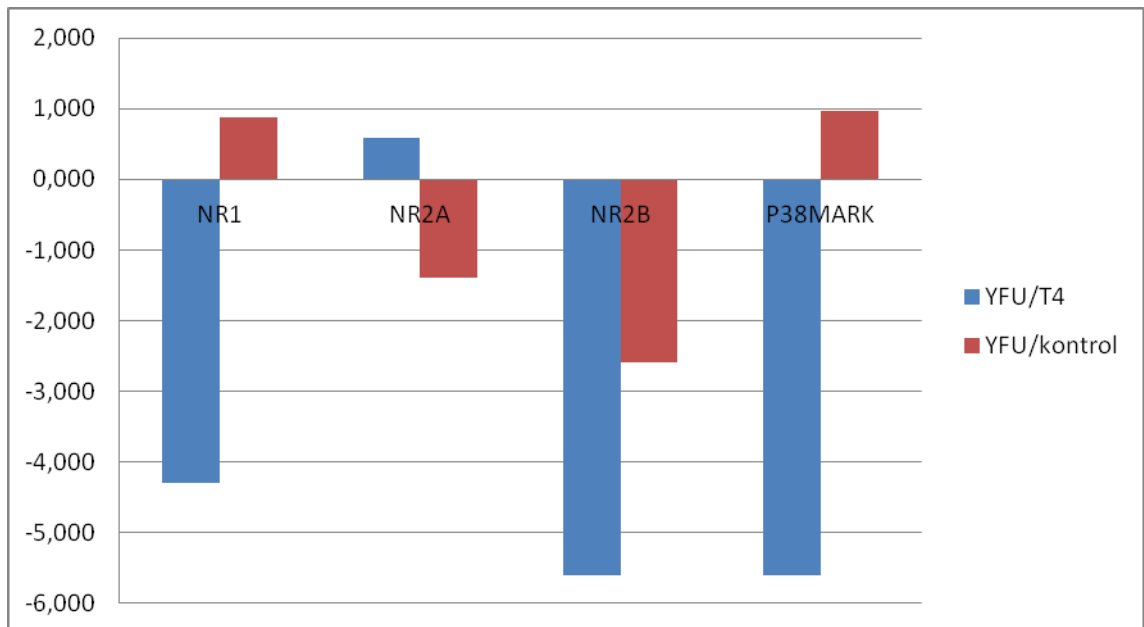
4.3.Real Time-qPCR sonuçlarının analizi.

4.3.1. Tiroksin infüzyonunun gen ekspresyonuna etkisi

Real time-PCR deneylerinde elde edilen kontrol grubu ve Tiroksin infüze edilen (erkek ve dişi) sıçanların hipokampuslerine ait NR1, NR2A, NR2B VE P38MAPK 'ın deney süresince olan değişimi Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.' da gösterilmiştir.



Şekil 4.5 Kontrol ve Tiroksin verilen gruplar arası RT-qPCR analiz sonucu.



Şekil 4.6 YFU verilen Kontrol ve Tiroksin gruplar arası RT-qPCR analiz sonucu.

İki Değişkenli Nonparametrik test kullanılarak, kontrol grubu ile T4 infüze edilen grup arasında yapılan karşılaştırmalı analiz sonucunda NR2B ($p=0.006$) ve P38MAPK ($p=0.010$) Grup için anlamlı bir etki ortaya koydu. Yine aynı şekilde iki değişkenli nonparametrik test kullanılarak, YFU verilen kontrol grup ile yine YFU uygulanan, Tiroksin infüze edilen grup arasında yapılan karşılaştırmalı analiz sonucunda sadece P38MAPK ($p=0.011$) grup için anlamlı bir sonuç vermiştir. Her iki gruplar arası karşılaştırmada NR1 ve NR2A 'da anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. NMDA reseptörleri RT-qPCR analizi sonucu elde edilen CT değerleri

Gruplar	NR1	NR2A	NR2B	P38MAPK
Kontrol	22,389	20,174	20,429	22,034
Kontrol YFU	21,418	21,722	23,308	20,962
Tiroksin	24,698	20,295	24,413	26,423
Tiroksin YFU	25,753	20,623	29,108	26,755

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bellek ile ilgili elektrofizyolojik aktiviteler UDG (long-term potentiation =LTP), UDD (long-term depression LTD)'yi içeren “paired-pulse facilitation (PPF)” olarak tanımlanmıştır. Kemirici hipokampüsünde PPF kısa süreli hafızayı değerlendirmede, UDG ve UDD ise spasyal hafızayı oluşturma ve geri çağırmada önemli rol oynayan iki nöron arasındaki sinyal geçişini uzun süreli artıran yada baskılayan (sinaptik plastisite) ifadeler olarak kullanılmaktadır. Pek çok hormonal sistemin hipokampal sinaptik plastisiteyi modüle ettiği gösterilmiştir. Özellikle erişkin hipokampüsü üzerine tiroid hormon etkisi yeterince açıklanmamıştır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalımızda, sıçan hipokampal fonksiyon ve yapısına tiroid hormon etkisi detaylı olarak araştırılmaktadır. Bu proje ile önceki araştırmaların sonuçlarına katkı sağlayacak veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

Merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere tiroksin hormonundan T3 hormonunun oluşumu deiyodinizasyonu ile gerçekleşir. Nörogenезisin erken ve geç fazlarında saatlerden günlere kadar uzayabilen sürede pekçok nöral geni regüle ederler. Bu etkisi kabul edilen genomik etkisidir, fakat bu erişkin beyin fonksiyonları için daha az önemlidir. Halbuki erişkin dönem tiroid hormon hastalıkları orta yada ağır derecede öğrenme ve bellek fonksiyonlarını hatta UDG'yi bozabilmektedir.

5.1. T4 infüzyonunun I/O Eğrileri Üzerine Etkileri

Çalışmada dişi ve erkek Tiroksin infüze edilen hayvanlarda hem PS hem de EPSP-I/O eğrilerinin kontrol grubundan farklı bulunmaması, artan tiroid hormonu seviyesinin uyarılan hücre popülasyonundaki hücrelerin uyarılabilirliği üzerinde herhangi bir etki göstermediğini ve o popülasyondaki uyarılan hücre sayısını azaltmadığını gösteriyor olabilir. Hem erkek hem de dişi Tiroksin infüze edilen sıçanlar, aynı uyarı şiddetine sahip elektriksel uyarana kontrol grubu sıçanlarla benzer EPSP ve PS oluşturdular. EPSP, hepsi aynı anda ve aynı yönde uyarılar alan bütün postsinaptik nöronların geçici depolarizasyonunun birbirine eklenen bir yanıtıdır. Eğer membrandaki depolarizasyon bir aksiyon potansiyeli doğurursa, bu aksiyon potansiyellerinin birikmiş hali PS olarak kaydedilir. Ne kadar çok nöron aksiyon potansiyeli oluştursa o kadar büyük PS kaydedilmiş olur. I/O bulgumuz Troksinin sıçanlarda elektrik uyarım ile depolarize edilen nöral popülasyonun sayısı üzerine bir etkisi olmadığı şeklindedir.

Literatürde deneysel T4 infüzyon modelinde I/O üzerine olan etkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu nedenle T4'ün özellikle I/O ilişkisi üzerine olan etkisini araştıran daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

I/O ilişkisine dair bulgularımız T4'ün dentat girusta elektriksel uyarı ile depolarize olan nöral populasyon sayısına etkisinin olmadığını göstermiştir çünkü EPSP eğimlerinde kontrol ve T4 grupları arasında farklılık gözlenmemiştir. İki grup arasında populasyon spikelerinde fark gözlenmesi T4'ün dentat girus nöral populasyonunda aksiyon potansiyeli yayılımı için eşik değerini yükseltmiş olabileceğini düşündürür.

5.2.T4'ün UDG Yanıtları Üzerine Olan Etkisi

Sunulan bulgular T4'ün , erişkin sıçanlarda dentat girus nöronlarının plastisitesinde değişikliklere yol açan etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Aşırı tiroid hormonunun etkilerini sıçanlarda inceleyen iki elektrofizyolojik çalışma bulunmaktadır. Diğer çalışmalar bulgularımıza paralel olarak dışardan T4 verilerek hipertiroidi oluşturulmuş sıçanlarda UDG oluşumunun etkinliğinin anlamlı şekilde azaldığını bulmuşlar ve bu bulgu neonatal hipertiroidinin hipokampal UDG'yi bozduğuna işaret etmektedir (142). Bağlantılı olarak, dentat girusa uygulanan lokal T4 mikroenjeksiyonu normotiroid sıçanlarda ve propiltiourasil verilen sıçanlarda mediyal perforan yolun uyarılması ile kaydedilen populasyon spike genliğinde hızlı ve uzun süreli azalmaya neden oldu (143). İlginç bir şekilde, hipotiroidili sıçanlarda I/O ilişkisinin baskılandığı ve UDG'nin bozulduğu (144-146) ortaya konmuştur. Hipotiroid hayvanlara uygulanan tiroid hormonu tedavisi bu iki nörofizyolojik anormalliği normalize etmede başarısız olduğunu göstermişlerdir (144). Aynı şekilde bizim bulgularımızda da beklenildiği gibi tiroksinin dentat girus hücresinin elektriksel cevaplarını baskıladığı gözlemlendi. Mevcut çalışmada dentat girus histolojisi ve NMDA reseptörleri ekspresyonu , bozulmuş UDG ve uzamsal öğrenme görevini açıklayabilecek tek muhtemel mekanizmanın NR1 mRNA ya da NR2B mRNA ekspresyonu gibi NMDA reseptörleri altyapılarındaki farklı ekspresyon değişimleri olduğu konusunda görüş birliği vardır (147-148). T4 ün indüklediği elektrofizyolojik ve davranışsal değişikliklerin altında yatan hücresel mekanizmalar hipokampal formasyondaki morfolojik değişikliklere dayanıyor olabilir. Hipotiroidili sıçanların dentat girusunda granül hücreler dahil olmak üzere hücre oluşumunda, olgunlaşmasında ve büyüme hızındaki azalmanın rapor edilmesine rağmen hipertiroidili hayvanların hipokampal formasyonu ile ilgili morfolojik çalışmalara

ihtiyaç duyulmaktadır. Hipertiroidizmin CA1 pramidal hücrelerinin apikal dentritik spine yoğunluğunda anlamlı bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (149). Ancak dentat girus için morfolojik veriler hala yetersizdir.

Hipertiroidili sıçanlar üzerinde yapılan bazı davranışsal çalışmaların sonuçları kısıtlı bilgi içerir ve tartışmaya açıktır. Mevcut çalışmada bulunduğu gibi hipertiroidili sıçanlar kontrol grubuna göre uzamsal görevlerde daha kötü performans gösterdiklerinden hipertiroidizmin UDG yi bozduğu düşünülmektedir. Bu bulgulara uygun olarak, T4 ile muamele edilen sıçanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında uzamsal görevlerde anlamlı şekilde bozulma ve UDG indüksiyonunda azalma görülmüştür (150). Bu bulgu Smith ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu değildir (151). Smith ve arkadaşları yüksek doz (5 mg) T4 verilen grupta 4. günde artmış performansın ortaya çıktığını gözlemişlerdir (151).

Elde edilen bu sonuç gözlemlenen elektrofizyolojik değişikliklerin, sadece artmış tiroksine ve TRH'nın azlığına bağlı olamayabileceğini göstermiştir. TRH immünreaktif hücreler CA2 ve CA3'ün piramidal ve granüler tabakalarında ve dentat girusun ventral kısımlarında belirlendi (152) . TRH nın CA3 bölgesinde UDG'yi artırma kabiliyeti biliniyorken sinaptik plastisite üzerine olan önemli etkisi hala bilinmemektedir (153) . Glutamaterjik EPSP'lerin NMDA reseptör aracılı bileşenini artırarak CA2 piramidal nöronlarının uyarılabilirliğini düzenlediğinden (154) bu çalışma hipokampal TRH nöronlarının bu sürece katılımını desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma T4 ün yetişkin sıçanlarda dentat girus nöronlarındaki plastisiteyi inhibe ettiğine ve kötü uzamsal öğrenme gösterdiklerine dair kanıtlar sunmaktadır .Bu bulgu hipertiroidili hastalardaki bilişsel fonksiyon bozukluklarını açıklayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus . Türkiye Klinikleri J Med Sci 2001;21(5):427-31.
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Ankara: Güneş Kitabevi, 1995: 2 :403-4.
3. Carpenter MB, Sutin J. Human Neuroanatomy. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Press, 1983: 237.
4. Guyton A. C.,J.E. H, Medical Physiology, in Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, H. Çavusoglu, Editor. 1987, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti: İstanbul. p. 980-1.
5. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. J Neurosci Methods. 2008 ;172(2):143-57.
6. Löscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2002 ;50(1-2):105-23.
7. Başak NÇ. Deneysel epilepsi modelinde prolaktin hormon düzeyinin hipokampus üzerine etkisi . 2013 .
8. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? An Acad Bras Cienc. 2009 ;81(3):345-65.

9. Rhoton A.L. Microanatomy of Brain: Supratentorial cranial space and Posterior cranial fossa. Neurosurgery. 2002 . Suppl 1
10. Carpenter MB,Sutin J, Human neuroanatomy. 1983: Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.
11. Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. In: Williams PL, editor. Gray's Anatomy. (38th Edition). London: Churchill Livingstone, 1995: 1121-5.
12. Waxman S.G. Correlative Neuroanatomy. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2002.
13. Afifi A.K., Bergman R.A. Functional Neuroanatomy Text and Atlas. 2th Edition. 2005. Lange Medical Books/McGraw-Hill
14. Ahmed OJ,Mehta MR. The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. Trends in Neurosciences 2009; 32: 329-38.
15. O'Mara S. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. Journal of Anatomy 2005; 207: 271-82.
16. Insausti R, Cebada-Sanchez S, Marcos P, Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation Introduction, in Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation. p. 120.
17. Shah, A., Jhawar, S. S., & Goel, A. (2012). Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. [Article]. Journal of Clinical Neuroscience, 19(2), 289-298. doi: 10.1016/j.jocn. 2011. 04.039.

18. Kullmann DM, Asztely F, Walker MC. The role of mammalian ionotropic receptors in synaptic plasticity: LTP, LTD and epilepsy. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2000; 57: 1551-61.
19. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy* 2005; 207: 35-66.
20. Dagi TF, Poletti CE. Reformulation of the Papez Circuit - Absence of Hippocampal Influence on Cingulate Cortex Unit-Activity in the Primate. *Brain Research* 1983; 259: 229-36.
21. Goebel DJ, Poosch MS. NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain: a quantitative analysis of endogenous mRNA levels of NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D and NR3A. *Molecular Brain Research*. 1999; 69: 164-170.
22. Carroll RC, Zukin RS. NMDA-receptor trafficking and targetting: Implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends in Neuroscience*. 2002; 25: 571-577.
23. Yüksel Ö. " Yaşlı sıçanlarda uzun süreli düzenli egzersizin öğrenme ve ilişkili nmda reseptörlerine etkisinin araştırılması ".Isparta 2013.
24. Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Research* 1999; 36(2-3): 189-204.
25. Smith Y, Charara A, Paquet M, Kieval JZ, Paré JF, Jesse E. Ionotropic and metabotropic GABA and glutamate receptors in primate basal ganglia. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2001; 22(1-2): 13-42.

26. Bois TM, Huang XF. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007;53(2):260-270.
27. Pryce C, Mohammed A, Feldon J. Environmental manipulations in rodents and primates: Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73:1-5.
28. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Haning JP, Slikker W Jr. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2007;68:9-17.
29. Akıllıoğlu K. "BALB/c farede sinir sisteminin farklı kritik "gelişim pencerelerinde" NMDA reseptör blokajının yetişkin dönemde , çevresel faktörlere bağlı beynin bilişsel ve duygusal işlevleri üzerine etkisi". 2010.
30. Görgülü A, Kırıs T. Eksitator aminoasidler ve eksitotoksisite. *Türk Nörosirürji Dergisi* 2005;15:33-38.
31. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. United States of America: The McGraw-Hill companies 2000.
32. Pirinçci Ş,Ş. "Comparison of fluorescent protein labelled and wild type NMDA receptör distribution" 2013.
33. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, 1994;12:529-40.

34. Kocahan S.” sıçanda sinir sistemi gelişiminin son olgunlaşma döneminde n-metil-d aspartat reseptör blokajı ve yetiştirme çevresi etkileşiminin yetişkin dönemde anksiyete ile ilişkili davranışlar üzerine etkisi”2009.
35. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2001;3:327-35.
36. Meyer JS, Slotkin TA, Buckley NE, Sircar R. Receptor for abused drugs: development and plasticity. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:773-784.
37. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Haning JP, Slikker W Jr. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2007;68:9-17.
38. Cull-Candy SC, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:327-335.
39. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K, Mishina M. Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett*, 1995;88:187-90.
40. Yamantürk P. Yeni ilaçların geliştirilmesinde kullanılan deneysel öğrenme ve bellek modellerinin irdelenmesi, I. Ulusal Sinirbilimleri Kongre Bildiri Özetleri, 2002, Eskişehir.
41. Stam R, Bruijnzeel AW, Wiegant VM. Long lasting stress sensitisation. *European Journal of Pharmacology* 2000; 405:217-224.
42. Yiğit R. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Ziya Zıylan, Öğrenme ve Bellek, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 293-298.

43. Öncü SK.” Gebelikte ve laktasyon döneminde nikotin maruziyetinin kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri omega 3 kullanımı ile önlenbilir mi?”.Kayseri 2012.
44. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 1983; 219: 400-405.
45. 45.Guyton A. C. and H. J.E., Medical Physiology. 9 ed. Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, ed. H. Çavusoglu. 1996, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 737-738.
46. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. İnsan Fizyolojisi Bilinç ve davranış, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı (6. baskı), Medikal kitabevi, 1997: 379-381.
47. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Principles of Neural Science, 4th ed., McGraw-Hill Companies, 2000:1247-1277.
48. Yiğit R. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Ziya Zıylan, Öğrenme ve Bellek, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 293-298.
49. W., G.F., Review of Medical Physiology. 1995, USA: Appleton- Lange.
50. Robertson L.T,Memory and the brain. J Dent Educ ,2002;66:30-42
51. Carvajal CC, Vercauteren F, Dumant Y, Michalkiewicz M, Quirion R. Aged neuropeptide Y transgenic rats are resistant to acute stress but not maintain spatial and nonspatial learning. Behavioural Brain Research 2004; 153:471-480

52. Medvedev, N.I., et al., The N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Cpp Alters Synapse and Spine Structure and Impairs Long-Term Potentiation and Long-Term Depression Induced Morphological Plasticity in Dentate Gyrus of the Awake Rat. *Neuroscience* 2010; 165(4): p. 1170-1181.

53. Legatt, A.D., J. Arezzo, and H.G. Vaughan, Averaged Multiple Unit-Activity as an Estimate of Phasic Changes in Local Neuronal-Activity - Effects of Volume-Conducted Potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 1980. 2(2): p. 203-217.

54. Juergens, E., A. Guettler, and R. Eckhorn, Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical- and EEG-potentials, but not in human EEG. *Experimental Brain Research*, 1999. 129(2): p. 247-259.

55. Kamondi, A., et al., Theta oscillation in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo. *European Journal of Neuroscience*, 1998. 10: p. 5623.

56. Kamondi, A., et al., Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus*, 1998. 8(3): p. 244-261.

57. Kavraal Ş. Deneysel hipertiroidi ile oluşturulan hipokampal uzun-dönemli etkinleşme baskılanmasında glutamat ve östrojen reseptörlerinin rolünün incelenmesi, 2012.

58. Kandel, E.R. and J.H. Schwartz, *Molecular-Biology of Learning - Modulation of Transmitter Release*. *Science*, 1982. 218(4571): p. 433-443.

59. <http://graulab.tamu.edu/J-Grau/Psyc606/Figures/LTP-LTD-MolecularMechs.jpg>

60. <http://graulab.tamu.edu/J-Grau/Psyc606/Figures/LTP-LTD Longterm Mol Mechs.jpg>

61. Prinz R, Rossi H, Kim A. Diffucult Problems In Thyroid Surgery. Curr. Probl. Surg. 2002; 39 (1): 5-91.
62. Robert J, Mazzaferi E, Basic Thyroid Anatomy. Essential Of Thyroid Cancer Management Springer US. 2006; Part 1:3-6
63. Yeter HE. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum prokalsitonin düzeyi ve tedavi ile değişimi 2013.
64. Bliss R, Guagar P, Delbridge L, Surgeons Approach To The Thyroid Gland: Surgical Anatomy And The İmportance Of Technique. World J.Surg 2000; 24: 891-897.
65. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal: İç Hastalıkları 3. baskı 2012.
66. Bağır O. Total tiroidektomi yapılan hastalarda çıkarılan tiroid bezi hacmi ile postoperatif ses bozukluğu arasındaki ilişki 2010.
67. Yaman AK. Gebelikte tuz kısıtlamasının anne-bebek idrar iyot düzeyine ve yenidoğan hipotiroidi taramasına etkisi 2010.
68. Kurtoğlu S. Zehirlenmeler. Erciyes Üniversitesi Yayınları No:30 Kayseri 363–73, 1992.
69. Foley TP, Morishima A. Thyroid Disorders. In Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Neonatal-Perinatal Medicine. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc 1476–1500, 1997.
70. Fisher D: The Thyroid. In Rudolph DA, Hoffman JI, Rudolf CD (Eds). Rudolph's Pediatrics 20th ed. Connecticut. Appleton & Lange, 1750–73, 1996.

71. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the Na⁺/I⁻-symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3331–36, 1997.
72. Heyerdahl S, Glicki A, Karlberg J, Kase BF, Larson A: Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism: *Acta Pediatr* 86: 479–83, 1997.
73. Knobel M, Medeiros-Neto G. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. *Thyroid* 13: 771, 2003.
74. Targovnik HM, Medeiros-Neto G, Varela V, et al. A nonsense mutation causes humanhereditary congenital goiter with preferential production of a 171-nucleotide deleted thyroglobulin ribonucleic acid messenger. *J Clin Endocr Metab* 77: 210, 1993.
75. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331: 1072, 1994.
76. Kuiper GJM, Kester MHA, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid* 15: 787, 2005.
77. Wu SY, Gren WI, Huang WS, Hays MT, et al. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 15: 943, 2005.
78. Barraso I, Benito B, Garcia-Jimenez C, et all. Norepinephrine, triiodothyronine and insulin upregulate glyceraldehyde-3-phospate dehydrogenase mRNA during brown adipocyte differentiation. *Eur J Endocrinol* 141: 169–179, 1999.
79. Huang SA. Physiology and pathophysiology of type3 monodeiodinase in humans. *Thyroid* 15: 875, 2005.

80. Glinoer D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 18: 404–433, 1997.
81. Polk DH. Thyroid hormone effects on neonatal thermogenesis sermin. *Perinatal* 12: 151, 1988.
82. Abe T, Kakyo M , Sakagami H, et al. Molecular characterization and tissue distribution of a new organic anion transporter subtype (oatp3) that transports thyroid hormones and taurocholate and comparison with oatp2. *J Biol Chern* 1998;273:22395-22401.
83. Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322:107-113.
84. Kinne A, Schülein R, Krause G. Primary and secondary thyroid hormone transporters. *Thyroid Res* 2011;4:7.
85. Wirth EK, Roth S, Blechschmidt C, et al. Neuronal 3',3,5-triiodothyronine (T3) uptake and behavioral phenotype of mice deficient in Mct8 , the neuronal T3 transporter mutated in Allan-Herndon-Dudley syndrome. *J Neurosci* 2009; 29:9439-9449.
86. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone . *J Neuroendocrinol* 2008; 20:784-794.
87. Öner H, Öner J. Tiroid hormonlarının beyin gelişimi üzerine moleküler etki mekanizmaları. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.* 2012;26 (2):97-101.
88. Wu Y, Koenig RJ. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrino Metab* 2000; 11:207-211.

89. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010;31:139-170.
90. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:249-259.
91. Nunez J, Celi FS, Ng L, Forrest D. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008;287:1-12.
92. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005;71:95-122.
93. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:25-37.
94. Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:85-90.
95. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms , multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14:184-193.
96. Faustino LC, Ortiga-Carvalho TM. Thyroid hormone role on cerebellar development and maintenance: A perspective based on transgenic mouse models . *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014 may 20; 5:75.
97. Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1830: 3965-3973.

98. Bradley DJ , Towle HC, Young WS III. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci* 1992; 12:2288-2302.

99. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315:19-26.

100. Jones I, Srinivas M, Ng L, Forrest D. The thyroid hormone receptor beta gene : structure and functions in the brain and sensory systems . *Thyroid* 2003; 13: 1057-1068.

101. Yacubova E , Kamuro H. Intrinsic program for migration of cerebellar granule cells in vitro . *J Neurosci* 2002; 22:5966-5981.

102. Trentin AG. Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis . *J Endocrinol* 2006; 189: 189-197.

103. Mohacsik P, Zeold A, Bianco AC, Gereben B. Thyroid hormone and the neuroglia: Both source and target. *J Thyroid Res* 2011; 2011:1-16.

104. http://en.wikipedia.org/wiki/Thyroid#mediaviewer/File:Thyroid_hormone_synthes.png.

105. Munoz A, J Bernal . Biological activities of thyroid hormone receptors. *Eur J Endocrinol*, 1997. 137(5): p. 433-45.

106. Zhang J, Lazar M A. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol*, 2000. 62: p. 439-66.

107. Yen P M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*, 2001. 81(3): p. 1097-142.
108. Hetzel B S. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr*, 2000. 130(2S Suppl): p. 493S-495S. 46
109. 109.Gothe S , et al. Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. *Genes Dev*, 1999. 13(10): p. 1329-41.
110. Wondisford F E. Thyroid hormone action: insight from transgenic mouse models. *J Investig Med*, 2003. 51(4): p. 215-20.
111. Leonard J L. Non-genomic actions of thyroid hormone in brain development. *Steroids*, 2008. 73(9-10): p. 1008-12.
112. Bergh J J , et al. Integrin alpha V beta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology*, 2005. 146(7): p. 2864-71.
113. Clegg D O, et al. Integrins in the development, function and dysfunction of the nervous system. *Front Biosci*, 2003. 8: p. d723-50.
114. Anton E S , Kreidberg J A , Rakic P. Distinct functions of alpha3 and alpha(v) integrin receptors in neuronal migration and laminar organization of the cerebral cortex. *Neuron*, 1999. 22(2): p. 277-89.
115. Hisatomi T , et al. Clearance of apoptotic photoreceptors: elimination of apoptotic debris into the subretinal space and macrophage-mediated phagocytosis via phosphatidylserine receptor and integrin alphavbeta3. *Am J Pathol*, 2003. 162(6): p. 1869-79.

116. Vinzio S, et al. Cellular mechanisms of thyroid hormone action. *Presse Med*, 2005. 34(16 Pt 1): p. 1147-52.
117. Lawrence W D , Schoenl M , Davis P J. Stimulation in vitro of rabbit erythrocyte cytosol phospholipid-dependent protein kinase activity. A novel action of thyroid hormone. *J Biol Chem*, 1989. 264(9): p. 4766-8.
118. Incerpi S , et al. Short-term effects of thyroid hormones on the Na/H antiport in L-6 myoblasts: high molecular specificity for 3,3',5-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*, 1999. 140(2): p. 683-9.
119. Thisse B, et al. Spatial and temporal expression of the zebrafish genome by large-scale in situ hybridization screening. *Methods Cell Biol*, 2004. 77: p. 505-19.
120. Zhao C, Deng W , Gage F H . Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008. 132(4): p. 645-60.
121. Curtis M A , et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*, 2007. 315(5816): p. 1243-9.
122. Routtenberg A . The substrate for long-lasting memory: if not protein synthesis, then what? *Neurobiol Learn Mem*, 2008. 89(3): p. 225-33.
123. Tokumoto Y M , et al. Posttranscriptional regulation of p18 and p27 Cdk inhibitor proteins and the timing of oligodendrocyte differentiation. *Dev Biol*, 2002. 245(1): p. 224-34.
124. Lezoualch F , et al. Inhibition of neurogenic precursor proliferation by antisense alpha thyroid hormone receptor oligonucleotides. *J Biol Chem*, 1995. 270(20): p. 12100-8.

125. Muller Y, et al. Thyroid hormone promotes BCL-2 expression and prevents apoptosis of early differentiating cerebellar granule neurons. *Int J Dev Neurosci*, 1995. 13(8): p. 871-85.
126. Anderson GW , Schoonover C M , Jones S A . Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid*, 2003. 13(11): p. 1039-56.
127. Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA . Thyroid hormone regulates the extracellular organization of laminin on astrocytes. *Endocrinology*, 1999. 140(11): p. 5014-21.
128. Santisteban P, Bernal J. Thyroid development and effect on the nervous system. *Rev Endocr Metab Disord*, 2005. 6(3): p. 217-28.
129. de Escobar G M , Obregon M J , del Rey F E. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*, 2007. 10(12A): p. 1554-70.
130. de Escobar G M , Obregon M J , del Rey FE . Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004. 18(2): p. 225-48.
131. Fukushi M , Honma K , Fujita K . Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999. 341(26): p. 2016; author reply 2017.
132. Pop V J , et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. 59(3): p. 282-8.
133. Taskin E , et al. Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats. *Neuroendocrinology*, 2011. 94(3): p. 218-27.

134. Eyre M D , et al. Morphological changes in hippocampal dentate gyrus synapses following spatial learning in rats are transient. *Eur J Neurosci*, 2003. 17(9): p. 1973-80.
135. Artis A S , et al. 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 Neuroendocrinol*, 2011. 24(3): p. 422-33.
136. Niemi W D, et al. Propylthiouracil treatment reduces long-term potentiation in area CA1 of neonatal rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 1996. 210(2): p. 127-9.
137. Alzoubi K H , et al. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of hippocampus-dependent learning and memory: Behavioral, electrophysiological, and molecular studies. *Hippocampus*, 2009. 19(1): p. 66-78.
138. Alzoubi K H , Aleisa A M, Alkadhi K A . Nicotine prevents disruption of the late phase LTP-related molecular cascade in adult-onset hypothyroidism. *Hippocampus*, 2007. 17(8): p. 654-64.
139. Alzoubi K H , et al. Hypothyroidism impairs long-term potentiation in sympathetic ganglia: electrophysiologic and molecular studies. *J Neurosci Res*, 2004. 78(3): p. 393-402.
140. Wu CY, et al. Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 256(2): p. 191-7.
141. Pavlides C, et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Exp Brain Res*, 1991. 85(3): p. 559-64.
142. Pavlides C , et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Exp Brain Res*, 1991. 85(3): p. 559-64.

143. Colicos M A, Dash P K . Apoptotic morphology of dentate gyrus granule cells following experimental cortical impact injury in rats: possible role in spatial memory deficits. *Brain Res*, 1996. 739(1-2): p. 120-31.
144. Fernandez-Lamo I , et al. Effects of thyroid hormone replacement on associative learning and hippocampal synaptic plasticity in adult hypothyroid rats. *Eur J Neurosci*, 2009. 30(4): p. 679-92.
145. Gilbert M E, Paczkowski C . Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*, 2003. 145(1): p. 19-29.
146. 146.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(1): p. 10-22.
147. Lee P R , Brady D , Koenig J I . Thyroid hormone regulation of N-methyl-D-aspartic acid receptor subunit mRNA expression in adult brain. *J Neuroendocrinol*, 2003. 15(1): p. 87-92.
148. MacDonald J F , Jackson M F , Beazely M A . G protein-coupled receptors control NMDARs and metaplasticity in the hippocampus. *Biochim Biophys Acta*, 2007. 1768(4): p. 941-51.
149. Gould E , Allan M D , McEwen B S . Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormone. *Brain Res*, 1990. 525(2): p. 327-9.
150. Pavlides C , et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Exp Brain Res*, 1991. 85(3): p. 559-64.

151. Rami A, Rabie A . Effect of thyroid deficiency on the development of glia in the hippocampal formation of the rat: an immunocytochemical study. Glia, 1988. 1(5): p. 337-45.
152. Smith J W , et al. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. Neurosci Biobehav Rev, 2002. 26(1): p. 45-60.
153. Hokfelt T , et al. Distribution of TRH-like immunoreactivity with special reference to coexistence with other neuroactive compounds. Ann N Y Acad Sci, 1989. 553: p. 76-105.
154. Ishihara K , et al. YM-14673, a new thyrotropin-releasing hormone analog, augments long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 system of guinea pig hippocampal slices. J Pharmacobiodyn, 1992. 15(2): p. 75-8.
155. Klug WS, Cummings MR. Genetik Kavramlar. Palme Yayınevi, 2012 . sf 515

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Arzu Dilek GÜLER

Uyruğu: T.C

Doğum Tarihi ve Yeri: 27 Ocak 1976

Medeni Durumu: Evli

Tel: 0 506 253 51 84

email: ad.guler@hotmail.com

Yazışma Adresi: Bahçelievler mh. Sude ap. No:52 kat:11/21 Talas /KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu	2008
Lise	Samsun Sağlık Meslek Lisesi	1994

Halen Yeni Yüzyıl Üniversitesi Hukuk Fakültesine devam etmekteyim.

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
1994-2014	Sağlık Bakanlığı (Genel Cerrahi, Acil, Diyaliz, Ameliyathane, Göğüs Hastalıkları servisi)	Hemşire
2009-Kasım	Sağlık Bakanlığı Sudan Ülkesi Katarakt Projesi	Hemşire

Yabancı Dil

İngilizce