T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı

DOKU DÜZEYİNDE OLUŞTURULAN TİROİD HORMON SEVİYE DEĞİŞİKLİKLERİNİN HİPOKAMPAL SİNAPTİK PLASTİSİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Hazırlayan
Zehra BOZKURT

Danışman
Prof. Dr. Cem SÜER

Yüksek Lisans Tezi

Eylül 2017
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı

DOKU DÜZEYİNDE OLUŞTURULAN TİROİD HORMON SEVİYE DEĞİŞİKLİKLERİNİN HİPOKAMPAL SİNAPTİK PLASTİSİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Zehra BOZKURT

Danışman
Prof. Dr. Cem SÜER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2014-5133 numaralı proje tarafından desteklenmiştir

Eylül 2017
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.

Zehra BOZKURT



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

'' **Doku Düzeyinde Oluşturulan Tiroid Hormon Seviye Değişikliklerinin Hipokampal Sinaptik Plastisite Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi** '' adlı Yüksek Lisans, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi' ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Zehra BOZKURT

Danışman

Prof. Dr. Cem SÜER

Fizyoloji ABD. Başkanı

Prof. Dr. Sami AYDOĞAN

Prof. Dr. CEM SÜER danışmanlığında **Zehra Bozkurt** tarafından '' **Doku Düzeyinde Oluşturulan Tiroid Hormon Seviye Değişikliklerinin Hipokampal Sinaptik Plastisite Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi** '' adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı** 'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir

...../...../2017

JÜRİ		**İMZA**
Danışman	: Prof. Dr. CEM SÜER (Fizyoloji Anabilim Dalı)	
Üye	: Prof. Dr. NURCAN DURSUN (Fizyoloji Anabilim Dalı)	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Leyla ŞAHİN (Mersin Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)	

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 11.10.2017 Tarih ve ....803.... sayılı kararı ile onaylanmıştır

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen, deneyimini ve iyi niyetini her zaman hissettiren cok değerli hocam, danışmanım sayın Prof. Dr. CEM SUER ‘e,

Yardımını ve desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Merwa WAEL, Burak TAN, Yeliz BAYAR’ a ve tüm asistan arkadaşlarıma, yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen, destekte bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. NURCAN DURSUN, Prof. Dr. SAMİ AYDOĞAN, Prof. Dr. ASUMAN GÖLGELİ, Prof. Dr. MERAL AŞÇIOĞLU’ na ve hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zehra BOZKURT

DOKU DÜZEYİNDE OLUŞTURULAN TİROİD HORMON SEVİYE DEĞİŞİKLİKLERİNİN HİPOKAMPAL SİNAPTİK PLASTİSİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ZEHRA BOZKURT
Erciyes Üniversiyesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2017
Danışman: Prof. Dr. CEM SÜER

ÖZET

Bu çalışmada intrahipokampal, aktif tiroit hormonu olan triiyodotironinin (T3) öncül hali olan tiroxin (T4) ve serum fizyolojik infizyonu uygulayıp; uzun dönemli güçlenme (UDG) ve uzun dönemli baskılanma (UDB) yanıtları üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Çalışma 96 adet yetişkin (2-3 ay) Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Üretan ile anestezi (1,5 g/kg, ip) edilmiş sıçanlar stereotaksik çerçeveye yerleştirildikten sonra sağ hemisferdeki (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2, derinlik;2-2,5 aşağı doğru) mediyal perforan yolu uygun bir elektrot ile uyarıldı. Çift gözlü bir cam mikropipet ipsilateral dentat girusun (bregmadan mm olarak: AP: 3,5 - ML: 2,15 - DV: 2,5–3 mm duradan aşağıya) granül hücre tabakasına sokuldu. Gözlerden biri 3M NaCl ile doldurularak ve cam elektrottan eksitatör postsinaptik alan potansiyelleri kaydedildi. Diğer göze ise tiroksin (100 pM veya 100 nM dozlarda 15 dakika), ve serum fizyolojik dolduruldu ve bir Hamillton enjektörü yardımıyla dentat girusun granül hücre tabakasına infüze edildi (n = 10/ grup). Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı.

T4'ün doz bağımlı olarak PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin uzun dönemli güçlenmesini zayıflattığı; ancak bu etkinin indüksiyonunun erken dönemlerinde belirgin olduğu bulunmuştur. T4'ün düşük dozdaki uygulanması PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin uzun süreli baskılanmasını güçlendirirken, yüksek dozda kontrol grubundakine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuc olarak doku T4 seviyesindeki artışın doz bağımlı bir şekilde uzun dönemli güçlenme ve baskılanma arasındaki dengeyi değiştirebileceği düşünebilir.

Anahtar kelimeler: Tiroid hormonu, Uzun dönemli güçlenme, Uzun dönemli baskılanma, Hipokampus, Sinaptik plastisite

THE INVESTIGATION OF EFFECT OF CHANGE IN THYROID HORMONE LEVELS ON THE TISSUE LEVEL ON HIPPOCAMPAL SYNAPTIC PLASTICITY

ZEHRA BOZKURT

Healt Scienses Institute of Erciyes Universty

Department of Physiology

Master Thesis, September 22, 2017
Supervisor: Prof. Dr. CEM SÜER

ABSTRACT

In this study, the effects of intrahippocampal infusion of L-thyroxine, precursor molecule of active thyroid hormone (T3) on the long term potentiation (LTP) and the long term depression (LTD) has been studied.

In this study, 96 adult (2-3 months old) Wister type male rats were used. After positionning of urethane-anesthezied rats (1.5 g/kg, ip) on a stereotaxic environment, to stimulate the medial perforation pathway of the right hemisphere (mm from the bregma AP: - 8.0, ML: 4.2, depth: 2-2.5, downwards) a bipolar tungsten electrode was used. A double barrel glass micropipette was put into the granule cell layer of the ipsilateral dentate gyrus (mm from the bregma: AP; 3.5, ML: 2.15, DV: 2.5-3 mm downwards). The one of barrels was filled with 3M NaCl and used for recording of field potentials from granule cell layer. The other barrel was filled L-thyroxine (at the doses of 100 pM and 100 nM) or saline, and infused them into the dentate gyrus via a Hamilton syringe. The whole system was grounded using a Faraday cage.

We have found that L-thyroxine attenuates the long-term potentiation of the slope of excitatory postsynaptic potentials (EPSP) and the amplitude of population spike (PS) in a dose-dependent manner, but this effect is more apparent in early induction period of LTP. L-thyroxine at the lower dose, augmentes the long-term depression, whereas it has no effect at the higher dose.

As a result, elevetad thyroid hormone levels in the hippocampus tissue can result in a change of balance between long-term potentiation and depression.

Key Words: Thyroıd hormone, Long-term potentiation, Long-term depression, Hippocampus, Synaptik plastisity

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI iii
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
İÇİNDEKİLER viii
ŞEKİL LİSTESİ x
KISALTMALAR xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1.TİROİT BEZİ HORMONLARI 2
2.1.1. Tiroid Hormon Fizyolojisi 3
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması 4
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Genel Etki Mekanizması 5
2.1.3.1. Tiroid Hormonlarının Genomik Etki Mekanizması 5
2.1.3.2. Tiroid Hormonlarının Nongenomik Etki Mekanizması 6
2.1.3.2.1. Tiroid Hormonlarının Plazma membran reseptörü üzerinden etkisi 6
2.1.3.2.2. Tiroid Hormonlarının Sitoplazmada lokalize nükleer reseptörler üzerinden etkisi 7
2.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Genel Biyolojik Etkileri 7
2.2.HİPOKAMPÜS 8
2.2.1. Hipokampüs Anatomisi 8
2.2.2. Hipokampüs Fizyolojisi 10
2.2.2.1. Hippokampüsün Uyku Fizyolojisindeki Rolü 10
2.2.2.2.Hipokampus Ve Epilepsi 11
2.2.2.3.Öğrenme Ve Bellek Oluşumundaki Rolü 11
2.2.2.4 Nörogenezdeki Rolü 13
2.3.Bir Aracı Madde Olarak Glutamat (GLU) 13
2.4. SİNAPTİK PLASTİSİTE FORMLARI 15
2.4.1. Sinaptik Düzeyde Kısa Süreli Bellek Örnekleri 15
2.4.2. Uzun Dönemli Güçlenme (UDG) 15
2.4.3.Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) 17
2.5.Tiroit Hormonunun Sinaptik Plastisite Formları Üzerine Etkisi 18

3. GEREÇ ve YÖNTEM 21
3.1.Deney Hayvanları ve Gruplandırma 21
3.3.Elektrofizyoloji 21
3.3.1 T4 İnfüzyonu, Uyarı ve Kayıt İşlemleri 21
3.3.2.Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi 22
3.3.3.Veri Kazanımı ve Uyarım 23
3.3.4.Girdi-Çıktı Eğrileri "Input – Output (I/O) Curve" 23
3.3.5.Uyarı Çifti Kolaylaşması 23
3.3.6.Uzun Dönemli Güçlenme 24
3.3.7.Uzun Dönemli Baskılanma 24
3.4. Veri analizi ve istatistik 24
4.BULGULAR 26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 34
6.KAYNAKLAR 37
EKLER
ÖZGEÇMİŞ

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Hipotalamus Hipofizer Tiroid Aksı 2
Şekil 2.2. Hipokampus 8
Şekil 2.3. Hipocampüsün Yapısı 10
Şekil 2.4. Sinaptik Plastisite 15
Şekil 2.5. Ögrenmenın Moleküler Yapısı 16
Şekil 3.1. Elektrofizyoloji deneylerinin şematik kurgusu……..... 22
Şekil 3.2. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında kaydedilen elektrik aktivite 23
Şekil 4.1. HFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun PS genliklerinin zaman değişimi üzerine etkisi 27
Şekil 4.2. HFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun EPSP eğimlerinin zaman değişimi üzerine etkisi. 29
Şekil 4.3. LFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun PS genliklerinin zaman değişimi üzerine etkisi 31
Şekil 4.4. LFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun EPSP eğimlerinin zamansal değişimi üzerine etkisi 33

KISALTMALAR

AMPA	: Alfa amino- 3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit
ATP	: Adenosine Triphosphate
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CA	: Cornu Ammonis
Ca	: Kalsiyum
COX2	: Siklooksijenaz2
CREB	: cAMP element-bağlayıcı protein
D1	: Tip bir deiyodinaz
D2	: Tip iki deiyodinaz
D3	: Tip üç deiyodinaz
DFU	: Düşük Frekanslı Uyarı
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EEG	: Elektroensefalografi
EPSP	: Eksitatör poatsnaptik potansiyel
ERK	: Ekstraselüler sinyal kontrollü kinaz
GABAerjik	: GABA reseptörleri
Glu	: Glutamat
HFS	: High frequency stimulation
JNK	: C-Jun'u fosforile eden protein kinazların
LFS	: Lowfrequency stimulation
LTD	: Long term depression
LTP	: Long term potentiation
MAPK	: Mitojen ile aktiflenmiş protein kinaz
MCT	: Monocarboxylate transporter
MCT8	: Monocarboxylate transporter 8
NaCl	: Sodyum klorür
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NHE	: Sodyum/proton değiştirici
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NT-3	: Neurotrophin-3
NT-4	: Neurotrophin-4

OATPs : Organik anyon transporterler
p38 : Mitogenaktivierte Proteinkinasen
PKCα : Protein kinaz Cα
PLC : Fosfolipaz C
PS : Populasyon spike
rT3 : Reverse T3
RXR : Retinoik asit X reseptör
SF : Serum fizyolojik
SGZ : Subgranüler zon
SRE : Serum yanıt elementleri
SVZ : Subventriküler zon
T3 : Triiyodotironinin
T4 : Tiroxin
TGB : Tiroksin bağlayan globulin
TR : Tiroid hormon reseptörünü
TRH : Tirotropin relasing hormon
TRß : Thyroid hormone receptor beta
Trα : Thyroid hormone receptor alpha
TSH : Tiroid hücrelerinin sitümüle edici hormon
UDB : Uzun dönemli baskılanma
UDG : Uzun dönemli güçlenme
VIP : Vazoaktif intestinal polipeptid
YFU : Yüksek Frekansli Uyari

1. GİRİŞ ve AMAÇ

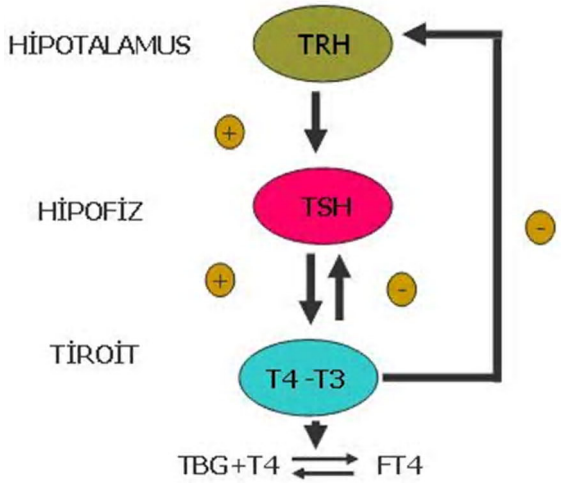
Daha önce gerçekleştirilen araştırmalarımızın sonuçları intraperitoneal T4 verilmesinin öğrenme/beleğin elektrofizyolojik göstergesi olan uzun dönemli güçlenme (UDG) yanıtlarını baskıladığını göstemiştir. Bu çalışmada tiroid hormonun düzeyinin lokal olarak değiştirilmesi durumunda UDG yanıtlarının değişip değişmeyeceği araştırılmıştır.

Bu çalışmasının gerekçesi, tiroid hormonunun salgılanma bozukluğunun olduğu durumlarda görülen öğrenme ve bellek bozukluklarının mekanizmasını açıklayabilmektir. Eğer çalışma bulgularımız doku seviyesinde tiroid hormonu konsantrasyonlarındaki değişmelerin UDG yanıtlarını etkilediğini gösterir ise başta Alzheimer hastalığı olmak üzere hipokampüsteki bozulmalara bağlı gelişen demans ile karakterli hastalıkların patogenezinin açıklanmasında yeni yaklaşımların ortaya çıkması mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİT BEZİ HORMONLARI

Tiroid bezinin hormonları iki tirozin aminoasidinin birleşmesiyle olan p-hidroksi tironin'in (4-hidroksi fenil tirozin) 3,5,3',5' kısmında iyot taşıyan iyodotironin türleridir (levotiroksin, tetraiyodotironin, T4 ve triiodotironin T3). Tiroid bezi tarafından yapılır, follikülün çevrelediği lümende kolloid adı verilen ve içinde tiroglobulin bulunan mikroskobik alanda depo edilir (1). Bu hormonların tiroid bezinde sentezlenmesi, iyodun ekstraselüler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine ve foliküllere taşınması ile başlar ve daha sonra iyod tiroglobulin molekülüne bağlanarak (organifikasyon) monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşturulur. İki DİT birleşerek T4'ü, bir molekül MİT ile bir molekül DİT birleşerek T3'ü oluşturur. Tüm bu işlemleri, peroksidaz enzimi katalize eder.



Şekil 2.1. Hipotalamus Hipofizer Tiroid Aksı. T3 ve T4 tiroid bezinden yapılır. Tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) de beyindeki hipofiz bezinden salınır. Kandaki T3 ve T4 düzeyleri fazla ise TSH seviyesi düşer (Hipertiroidi); T3 ve T4 düzeyleri az ise TSH seviyesi yükselir (Hipotiroidi) TSH hormonu tiroid bezinin T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin)hormonları salgılamasına neden olur. Bu hormonların serumdaki seviyesi yükselince, beyindeki hipofiz bezi "serumda yeterli miktarda hormon var" diyerek TSH salgılamasını baskılar ve TSH düzeyi azalır.

Vücutta normal fizyolojinin devamı için gerekli olan iyot miktarı günlük 150 µg'dır, bunun 120 µg'ı tiroid bezi tarafından alınır ve 80 µg'ı T3 ve T4 yapımı için kullanılır. Tiroid hormon sentezi için gerekli olan tüm biyokimyasal yolaklar hipotalamustan salınan tirotropin relasing hormon (TRH), hipofiz bezinden salgılanan tiroid hücrelerinin sitümüle edici hormon (TSH) ve dolaşımda bulunan T3 ve T4 tarafından negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir (2).

2.1.1. Tiroid Hormon Fizyolojisi

Tiroid hormonları metabolik fonsiyonları, dokuların büyümesi ve gelişmesini, totaldeki enerji kullanımını, hücresel solunumu, hormon ve vitamin kullanımını, thermogenesisi başka hormonların salgılanma, yıkılma hızlarını ve hücrelerin bu hormonlara duyarlılığını düzenler (1). Vücut hemostazının sürdürülebilmesi için tiroid hormonlarının kanda belirli değer aralığında olması gereklidir (3). Bu normal duruma ötiroidi; tiroid hormonlarının dolaşımda normal değerlerinden yüksek olmasına hipertiroidi; normal değerlerinin altında olmasına hipotirodi denir (4). Kanda bulunan tiroid hormon düzeyi hipotalamo-hipofiz- tiroid aksı tarafından kontrol edilmektedir. Normal koşullarda dış uyarılara (metabolik gereksinim, stres, hastalık, düşük T4 ve daha az oranda düşük T3) cevap olarak hipotalamustan tiroit uyarıcı hormonu çıkaran hormon(TRH) salgılanır. Artmış veya azalmış metabolik gereksinim bu sistemin temel düzenleyicisidir. TRH hipofiz bezini tiroid stümüle edici hormonu (TSH) salgılaması için uyarır (5). TSH ise, tiroid bezini T4, T3 salgılaması ve depolanmış durumdaki hormonların kan dolaşımına salgılaması için uyarır. Kan da bulunan T4 ün hepsi tiroid bezinden salgılanır.

T3'ün %25'i tiroid bezinden salgılanır, %75'i dolaşımdaki tiroksin'in dokularda deiyodinizasyonu ile olur (6). TSH salgılayan hipofiz hücreleri T4 tarafından düzenlenir. Kanda düzeyi yükselen tiroid hormonları hipofizden TSH salgılanmasını baskılar. Hipofizden TSH salgılanması dolaşımdaki tiroid hormon seviyesine duyarlığı vardır. Dolaşımdakı tiroksin düzeyindeki küçük değişimlere hipofiz bezinin TSH salgılama cevabı T4'teki değişikliğin logaritmik katları şeklinde abartılı olmaktadır (7). Stres, uyku, soğuk, norepinefrin hipotalamustan TRH salgılanmasını; östrojen de pituiter bezden TSH salgılanmasını artırarak tiroid bezinde hormon salgılanmasını ve sentezi artırır. Dopamin ve somatostatin, büyüme hormonu ve glukokortikoidler TSH'ı

baskılayarak tiroid hormon salgılanmasını azaltırlar (5). Yüksek kan iyot düzeyi tiroid hormonu salgılanma ve sekresyonunu durdurur (8). Sentezlenen tiroid hormonları tiroglobuline bağlanarak kolloid içinde depolanır. Dolaşımdaki T4 ve T3'ün büyük kısmı plazma proteinlere bağlı olarak bulunur. Kanda tiroid bağlayan ana protein tiroksin bağlayan globulin (TGB)'dir. TGB tiroksin'in %70'ini ve T3'ün %75- 80'ini bağlar. Tiroksin'in yalnızca %0,02 'si ve T3'ün %0,3'ü kanda serbest halde bulunur (5).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Esas olarak tiroid hormonunun hücre düzeyindeki etkisi nükleer tiroid hormon reseptörleri (THR) ile etkileşmesine bağlıdır; bu etkileşim spesifik hedef gen promoter'leri üzerinden transkripsiyonu artırır veya represe eder. Bu genomik etkinin yanında, bu hormonların özgül bir hücre membran bölgesine bağlanarak hücre içi moleküler yolakları aktive ettiği de bilinmektedir (non-genomik etki). Hormonun özgül reseptörlerine bağlanması, hormonun lokal konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir ve hormonun lokal konsantrasyonunda oluşacak olan değişmelerin, etkinliğini de değiştirmesi beklenir. Yeni araştırma bulguları, hormonun kan seviyesinin normal olduğu durumlarda bile, hücre düzeyinde tiroid hormon sinyalleme süreçlerinin bozulabileceğini düşündürmektedir (3). Lokal tiroid hormon sinyalleme süreçlerinin temelinde yatan mekanizma, deiyodinaz enzimler üzerinden işleyebilir.

Deiodinazlar, iodotironin molekülünden iyodu ayıran proteinlerdir. Bilinen 3 tip deiyoodinaz (Tip I, II, III veya D 1, 2, ve 3) öncül molekül T4'den iyot kalıtlarını uzaklaştırarak tiroid hormonun lokal aktivitesini modüle ederler. D2 enzimi, T4'den T3 oluşturarak hormon etkilerini aktive ederken D3, T3'ü inaktive eder. D1 kinetik olarak inaktive bir enzimdir ve rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Tip 3 deiyodinaz inaktif bir metabolit olan reverse T3 (rT3) yapımına yol açtığı idda edilmektedir (4). Üç deiodinaz enzimin ekspresyonu hücrelere göre değişiklik gösterir. Bazı hücreler sadece bir tipini, bazıları üç tipini sentezleyebilirken, bazı hücreler hiç deiodinaz sentezleyemezler. Üç enzimin kinetikleri de farklılık gösterir. Örneğin D1 ve D3'ün yarı-ömrü saatler sürerken D2'nin yarı ömrü 20 dakika kadardır. Sadece D1, PTU'ya yüksek afinite gösterir. D1 ve D3 plazma membranında, D2 enzimi ise endoplazmik retikülüm membranında lokalizedir. T3 ve T4 seviyesindeki artışlar, D1 ve D3 enzimlerinin transkripsiyonunu artırırken D2'ninkini azaltır (6). Her üç enzim de

selenyum bağımlı enzimlerdir ancak bazı kaynaklar D2'nin bir selenoprotein olmadığını belirtmektedir. Kandaki T4'ün büyük kısmı, tip 1 deiyodinaz enzimi ile karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda, T3'e; Hipofiz ve beyinde ise tip 2 deiyodinaz ile T4'ten lokal olarak elde edilir.

Yetişkin beyni, tiroid hormonunun az ya da çok salgılandığı durumlarda önemli morfolojik defektler göstermese de, bu durumlarda uzamsal öğrenme ve bellek bozukluğuna (9), depresyona (10) ve Alzheimer hastalığına (11) yatkınlığın arttığı bildirilmektedir. Sinir sistemi olgunlaştıktan sonra gelişen lokal tiroid hormon seviye değişikliklerinin yaşlanmaya veya patolojik etkenlere bağlı gelişen demansların açıklanmasında yeni bir hedef olabileceği düşünülebilir.

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Genel Etki Mekanizması

Son zamanlarda yapılan çalışmalar tiroid hormonlarının yalnızca genomik mekanizma ile etkileşime girmediğini, bunun yanında bir nongenomik mekanizmayla da etki gösterdikleri görülmüştür. Nükleer bir mekanizma olan genomik mekanizma, hormonun hücreye girişini sağlayan ve göreceli yavaş olan (birkaç saat veya daha fazla sürede oluşan) bir mekanizmadır. Bu mekanizmada T3 hormonu, hücre çekirdeğindeki reseptörleri (nükleer TR) ile kompleks oluşturmuş halde özgül DNA bölgelerine (tiroid yanıt elementine, TRE) bağlanarak gen ekpresyonu üzerinden etkisini gösterir. T4 de nükleer TR ile aktive edilebilir fakat T4'ün reseptöre duyarlılığı T3'ünkinden az olması nedeni ile T3, TR'nin doğal ligandı şeklindedir. Genomik mekanizmadan daha hızlı olan (saniye veya dakikalar içinde gerçekleşen) nongenomik mekanizmada ise tiroid hormonunun, sitoplazmadaki veya hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterdiği öne sürülmektedir. Bu mekanizmada T4 ve rT3'ün de aktif olduğu belirtilmektedir(12, 13).

2.1.3.1. Tiroid Hormonlarının Genomik Etki Mekanizması

Hücre memranından tiroid hormon taşıyıcısı: Hidrofobik olan tiroid hormonlarının, uzun süre, pasif difüzyonla hücre membranını geçtiği varsayılmıştır. Fakat son zamanlarda MCT familyası ve organik anyon taşıyıcılar (OATPs) benzeri tiroid hormon taşıyıcıları belirlenmiştir. MCT familyasının bir üyesi olan MCT8 özel bir tiroid hormon taşıyıcısı olarak belirlenir. Sonuç olarak salgılanmada da önemli yere sahiptir. MCT8'in

X kromozomunda bulunduğu ve Allan-Herndon-Dudly sendromu gibi X'e bağlı ciddi mental retardasyon durumuna sahip kişilerde anormal tiroid fonksiyonun olduğu bildirilmektedir. Bir fare modelinde koroid pleksustan karşıya ve beyin içine tiroid transportunda OATP familyasından olan OATP1C1'in önemi gösterilmiştir (13).

Tiroid hormon nükleer reseptörü ve tiroid hormonun nükleer aksiyonu: Nükleer tiroid hormon reseptörünü (TR) kodlayan TR geninin TRα ve TRß şeklinde iki majör tipi bulunmaktadır (13, 14). TRα geni, TRα1, TRα2 ve TRα3 olarak üç çeşide sahiptir. Bunlardan TRα1, baskın olarak beyin, kalp ve iskelet kasında eksprese edilir ve T3 bağlayan türüdür. Buna karşılık olarak TRα2 ve TRα3 şekilleri T3 bağlamayan türlerdir (14). Yağda eriyen hormonlardan olan tiroid hormonlarının özgül nükleer etkisini gösterdiği cevap elementi TRE dir. Hormon, nükleer reseptörü ve diğer elemanlar [koaktivatör, retinoik asit X reseptör (RXR)] ile kompleks oluşturmuş şekilde TRE'ye bağlanır (13, 14).

Hormon bağlı değilken TR, RXR ile heterodimerize veya homodimerize (13, 12) şekilde önce TRE'ye, sonra bir korepresöre bağlanarak gen salgılanmasını baskılar. Ligandd bağlayıcı domaine tiroid hormonun bağlanmasıyla karboksiterminal heliks de değişiklik meydana gelir. Böylece korepresör bağlanması bozulur, koaktivatör bağlanır. Bu bağlanma polimeraz III'ün aktifleşmesine ve sonuç olarak gen trankripsiyonunun başlamasına neden olur (13, 14).

2.1.3.2. Tiroid Hormonlarının Nongenomik Etki Mekanizması

Tiroid hormonların nongenomik etkisi için bir plazma membran reseptörü veya sitoplazmada lokalize nükleer reseptörlere ihtiyaç vardır.

2.1.3.2.1. Tiroid Hormonlarının Plazma membran reseptörü üzerinden etkisi

Hücre yüzey reseptörü, bütün hücrelerin plazma membranının yapısal bir proteini olan integrin αVß3'ün yüzeyinde yer alır. Tiroid hormon reseptör domaininin, hücre dışı proteinlerin integrin tarafından bağlanmasında rol alan Arg-Gly-Asp tanıma bölgesinin yakınında veya üzerinde çoğunlukta olduğu görülmektedir. T4 hormonun reseptöre bağlanması mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal iletim kaskadını aktive eder [protein kinaz Cα (PKCα) ve fosfolipaz C (PLC) ile]. T4 ile aktive edilmiş MAPK,

TRß1'in serin üzerinden fosforilasyonu, hücre içi protein trafiğinin modülasyonu ve sodyum/proton değiştirici (NHE) membran iyon pompasının aktivasyonu, anjiyogenez ve tümör hücre proliferasyonu gibi çoğu olaya yardımcı olur . T3 de integrin reseptör üzerinden etkisini gösterebilir. Fakat nükleer reseptördeki durumun aksine, T4'ün bu reseptöre duyarlılığı T3'ten daha fazladır (12).

2.1.3.2.2. Tiroid Hormonlarının Sitoplazmada lokalize nükleer reseptörler üzerinden etkisi

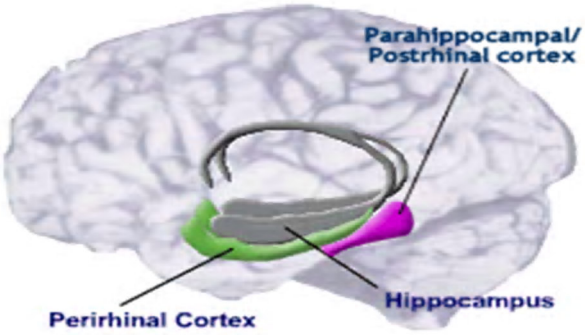
Bu etkide sitoplazmada lokalize olan, nükleer TRα1'in bir şekli (TRαα1) ve TRß1 rol oynar. TRαα1, rT3 ve T4 hormonlarının sinyaline aracılık ederken TRß1, T3'ün sinyaline aracılık eder. Sitoplazmik TRαα1 üzerinden olan etki globüler aktinin fibröz aktine dönüşmesiyle sonuçlanır. Bu da santral sinir sisteminin normal gelişimi için gerekli olan hücre hareketinde önemlidir. Sitoplazmik TRß1, fosfatidilinozitol 3-kinaz sinyal iletim yolağını harekete geçirir. Bu durum, memranda bulunan birçok pompada değişikliğe, bazı spesifik genlerin (ZAKI-4 ve HIF1α gibi) tanskripsiyonuna ve artmış Na/K-ATPaz aktivitesine neden olur (12).

2.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Genel Biyolojik Etkileri

Tiroid hormonları, memelilerde gelişme, büyüme, termogenez ve cinsel olgunlaşma, enerji tüketim kontrolü sağlanması adına olmazsa olmazdır. Bu hormonlar özellikle fetal beyin ve iskelet gelişiminde önemli bir yere sahip olup intrauterin eksiklikleri cüceliğe ve mental retardasyona neden olur (kretenizm). Metabolik hızı yükseltirler. Tiroid hormon salgısının artması ile de metabolizma hızının %60-100 oranda artabildiği, salgının ortadan kalkması ile hızın normal durumdakinin %40'ının altına düştüğü belirtilmektedir. Tiroid hormonları alyuvarlarda 2,3-difosfogliserat konsantrasyonunu yükselterek ATP'nin yapım ve kullanımını arttır, oksijenin dokulara salınımını kolaylaştırır. Sonuç olarak enerji ve oksijen tüketimini arttırırlar (12). Bunun yanında mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır, membran yapısında bulunan enzimlerin aktivitesini kontrol ederler (13). Mitokondriyal protein sentezinin ve oksidatif fosforilasyonla oksijen tüketiminin arttırılması sonucunda ATP'nin yapımı sağlanırken Na+/K+-ATPaz aktivitesinin uyarılmasıyla ATP'nin kullanımına ve sonuç olarak termogenik etkinin oluşmasını sağlar. Kalp hızı ve kasılmasının uyarılması; protein sentezi ile karbohidrat metabolizmasının hızlandırılması; trigliserit ve kolesterol

salgılanma ve yıkımının uyarılması; vitamin ihtiyacının artması ve katekolaminlere karşı ß adrenerjik reseptörlerin duyarlığının arttırılması bu hormonların diğer etkileridir (13).

2.2.HİPOKAMPÜS



Şekil 2.2. Hipokampus' medial temporal lobda bulunan, hafıza ve yön bulmada önemli olan bir bölgedir. Bir gri cevher tabakası olup, lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanır. Filogenetik olarak en eski beyin bölümlerindendir. Hipokampüs şekli deniz atına benzeyen beyin bölümüdür.

2.2.1. Hipokampüs Anatomisi

Hipokampus koronal beyin kesitlerinde C harfi şeklindedir. Denizatına benzerliği nedeniyle "hipokampus" adı verilen bu yapı önceleri dış yüzü koç boynuzuna benzediği için "cornu ammonis" olarak da adlandırılmıştır. Bundan dolayı hipokampusun bölümleri CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak kısaltılarak isimlendirilmiştir (15). Hipokampus koroid fissür kavsinin dış kısımından gelişir. Hipokampusun embriyonel dönemde gelişim süreci bölgede yer alan öncü nöronların (nöral progenitör hücreler) artması ve göç etmesi ile başlar. Gestasyonel hayatın 13-14. haftaları temporal lobun medial yüzeyinde hipokampal fissür ile kaplı katlanmamış bir hipokampus yapısı bulunur. 15 ve 16. haftalarda ise kornu ammonis ve dentat girus içe doğru katlanmaya başlar, fakat hipokampal sulkus halen açıktır. CA1, CA2 ve CA3 alanları çizgisel bir biçimdedir (16). Dentat girus dar ve U biçiminde bir anatomik yapıdır. 18 ile 20.haftalarda ise fötal hipokampus zamanla erişkin hipokampusuna benzemeye başlar. Embriyonel hayatta hemisfer duvarı bir yandan kalınlaşırken, diğer yandan da

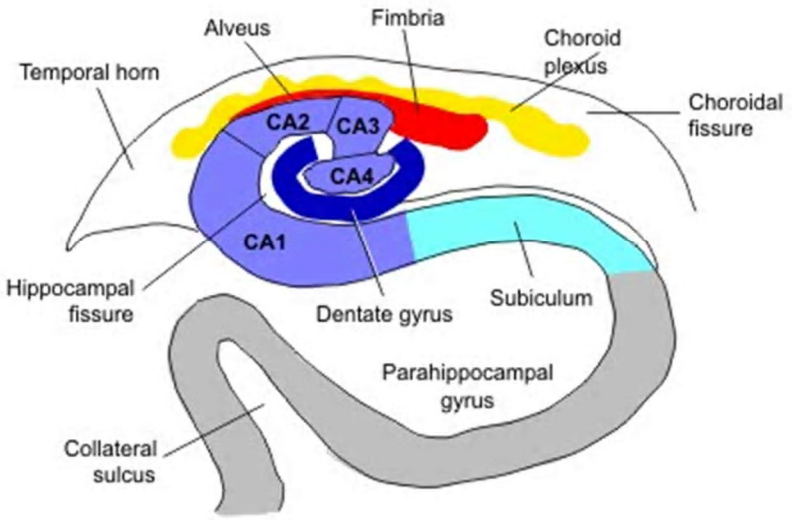
ventrikülün medial kenarına doğru bir çıkıntı yapar ve bu çıkıntı hipokampusu oluşturur. Anatomik olarak hipokampusun hemisferin alt kısmına bakan yüzü konkav, ventriküle bakan yüzü ise konvekstir. Ön tarafı düz ve geniş olup "pes hippocampi" ismi verilir. Ön kısımda pençe benzeri iki-üç adet yüzeysel çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılara "digitationes hippocampi" denir. Hipokampusun tüm ventriküler yüzeyi kendi hücrelerinden gelen aksonların oluşturduğu "alveus" tabakası ile kaplıdır. Alveus lifleri medialde yassı bir bant biçiminde birbirine yaklaşarak "fimbria hippocampi"yi oluşturur. Fimbria hippocampinin ön ucu uncus, gyri hippocampinin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte Crus fornicis'i meydana getirir. Alveustan gelip Fimbriaya dahil olan lifl er forniksin başlangıcını oluştururlar. Forniks myelinli lifl erden meydana gelir. Duyu lifl eri hipokampusu forniksden ayrılır (16).

Hipokampus CA1 bölgesi nöronları spasyal (uzamsal) öğrenme ve bellek için gereklidir. CA1 bölge nöronları entorinal korteksten veya CA3 bölgesinden bilgileri alır ve işler. Sağlam bir CA3 ve CA1-CA3 bağlantısı referans hafıza için kesinlikle gereklidir. CA3 bölgesi Schaffer kollateral lifleri aracılığı ile CA1 kısmıyla bağlantılıdır. CA1 çıktıları (output) subikulum, entorinal korteks ve prefrontal kortekse uzanır. CA1 ise iki yerden girdi (input) alır; birincisi (büyük kısmı) CA3'den gelir, çok az kısmı ise entorinal korteksden gelir. CA1 bölgesi bir hata dedektörü gibi çalışır ve kortikal bilgiler ile CA3 ve entorinal korteksden gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olup olmadığını kontrol eder. CA1 ve CA3'deki hücre sayıları adölesan dönemden önce daha az iken bu dönemden sonra zamanla artmaktadır. Bu da adölesan dönemde uzamsal öğrenme ve belleğin geliştiğini ortaya koyar (16).

Hipokampus arteryel yönden yoğun olarak zengindir. Hipokampusu daha çok posterior serebral arter ve bu arterin dalları besler. Bunun dışında anterior koroidal arter ve dalları da hipokampusu besler (17). Her iki arterin hipokampal dalları unkal sulkusda yaygın anastomozlar yaparlar. Bu anastomozlardan süperfisyel hipokampal arterler meydana gelir ve bunlar hipokampus içine doğru derin hipokampal arterleri verirler (18). CA3 ve CA4 bölgesi özellikle küçük ventral intrahipokampal arterler ile beslenir. CA1 ve CA2 bölgeleri ise geniş ventral intrahipokampal arterler ile beslenir (17, 18). Aynı arterin dalları dentat girusun distal bölümünü de besler. Hipokampusun venöz drenajı ise sulkal ve subepandimal intrahipokampal venler yoluyla ilk olarak süperfisyel hipokampal venlere olur. Sonrasında bu venler de iki adet venöz ark meydana getirir. Bu arklar da

önde inferior ventriküler ven yoluyla arkada ise medial atrial ven yoluyla bazal vende toplanırlar(18).

2.2.2. Hipokampüs Fizyolojisi



Şekil 2.3. Hipocampüsün yapısı. Beynin medial temporal lobunda limbik sistemin çok önemli bir üyesi olan hipokampüs üç büyük kısımdan oluşur: dentat girus, CA1, CA2 ve CA3 alanlarıyla birlikte Ammon boynuzu ve subikulüm. Bir de glutamaterjik granül hücreleri, piramidal nöronlar ve nöropil üzerinde dağınık sayıda bulunan çok sayıda GABAerjik ara nörondan meydana gelen bir ana tabaka bulunur. Nöropil genellikle miyelinsiz akson, dendrit ve glia hücrelerinden oluşan ve sinapsların çokça bulunduğu kısımlardır**.**

Hippokampüs limbik sistemin bir parçası olup hareket, duygu ve hafıza gibi pek çok işlevin genel santralidir. Hipokampusta salgılanan en önemli aracı madde Glutamattır. Ayrıca aspartat gibi diğer monoamineri salgılayan lifler, seratonerjik, kolinerjik ve GABAerjik afferentler, kolesistokinin salgılayan lifler, Somatostatin-immünoreaktif lifler, dinorfin ve VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) salgılayan lifler de bulunur (16).

2.2.2.1. Hippokampüsün Uyku Fizyolojisindeki Rolü

Uyanıklık durumunda, neokortikal elektroensefalografi desenkronize olmasına karşın; hipokampus elektroensefalografi düzenli ve yavaş bir “teta” ritmi gösterir (19, 20). Bu durum bilincin değişik devrelerle ilişkili olduğunu ve yapının spontan aktivitesini göstermektedir. Yakın hafızada tutulan bilgilerin konsolide edildiği uykunun REM

safhasında ise seratonerjik Raphe nukleusundan hipokampüse projekte olan seratonerjik lifler aktiftir ve bu sırada neokorteksteki elektroensefalografi kayıtları düzenli ve senkronize ritm gösterir iken, hipokampal elektroensefalografi kayıtları senkronize değildir (16).

2.2.2.2.Hipokampus Ve Epilepsi

Hipokampusun nöronlarının hipereksitabilitesi, uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlerine neden olabilir (19, 21). Bu da hipokampusun normal şartlarda bile uzun süren sinyaller yayabildiğini gösterir.

2.2.2.3.Öğrenme Ve Bellek Oluşumundaki Rolü

Deney hayvanlarında hipokampusun hafıza ve uzaysal (spasyal) yön bulmadaki rolüyle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (22). Hayvanlar yaşam alanlarındaki bilindik bölgelerden geçerken hipokampus nöronlarının aktif hale gelerek aksion potansiyelleri oluşturdukları gözlenmiştir (16). Hipokampusta farklı nöron tipleri çok düzgün biçimde yerleştiğinden bu organ sıklıkla nörofizyoloji çalışmalarında bir model olarak kullanılmıştır. Uzun dönemli güçlenme (UDG) olarak bilinen “nöral (sinirsel) plastisite” ilk olarak burada bulunmuş ve incelenmiştir. Bu olgunun hafıza oluşumundaki temel nöral mekanizma olduğu öne sürülmektedir (23, 24).

Bilim insanları, yeni hafıza oluşumunda hipokampusun önemli bir rol üstlendiği konusunda aynı düşüncededir. Bazı araştırmacılar da hipokampusu, medial temporal loba yerleşmiş daha büyük bir hafıza sisteminin bir parçası olduğunu düşünürler. Epizodik hafıza, her gün yaşanan tecrübelerin kayıt altına alındığı hafızadır. Hipokampal bölgedeki yoğun bağlantı sisteminin yüksek kapasiteli epizodik hafıza üzerine katkısının büyük olduğu bilinmektedir. Günler, aylar, yıllar sonra bile bu depolanmış bilgiler geri getirilebilir. Fakat hipokampusun yoğun bilgi depolama kapasitesine sahip olduğuna dair elimizde net bir kanıt yoktur. Epizodik hafızanın oluşumunda hipokampusda özellikle CA3 kısmındaki bağlantılar önemli bir yeri vardır (25).

Bellek, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak 2 ye; uzun süreli belleğide, bilinçli bellek ve bilinçsiz (örtülü) bellek olarak yine 2 ye ayırabiliriz. Kısa süreli belleğin

bilgileri depolama süresi milisaniyelerle ölçülürken uzun süreli bellekte anıların kalış süresi daha çok uzundur. Uzun süreli belleğin oluşumunda asıl olay, sinaptik iletimin uzun süreli şekilde güçlenmesidir (**potansiasyon**). Bir sinir yolu üst üste kısa süreli ve güçlü olmayan elektriksel darbelerle uyarıldıktan bir süre sonra, tek tek uyarılara daha yüksek genlikli cevaplar vermeye başlarlar. Bu sinir yolu güçlenmiş yani potansiyalize olmuştur. Diğer yandan bir bilgi üst üste yenilenerek öğrenilmişse, sinir sisteminde kendine, nöronlar arası bağlantılı bir yol oluuşturur. bu bilgi ile ilgili bir uyaran geldiğinde, bilginin yolu belli ve açık olduğundan ve bu yol ilgili bilgileri de birbirine bağladığından, bilginin tamamı birden hatırlanır (26). İlk yol oluştuktan sonra bilgi yeterince pekiştirilmezse ve tekrarlanmazsa, bu yol kaybolur (bilginin silinmesi, unutma veya **depotansiyasyon**). Sinapslarda oluşan bazı morfolojik değişiklikler, hatta yeni sinaps oluşumları, enzimatik etki ve yeni protein üretimi uzun süreli bellek oluşumundaki başlıca nedenlerdir ve ***nöroplastisite*** olarak adlandırılır. Nöroplastisite kavramı ilk olarak Livingston tarafından tanımlanmış ve incelenmiştir. Nöroplastisite yaşamın her döneminde devam eden bir süreçtir. Bu sayede dendritlerde dallanmanın artması, yeni sinaps oluşumu, boylarında uzama ve var olanların etkinliğinin değişmesi, buna ek olarak yeni nöron oluşması, hayatta kalıması ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması sağlananır (27). Olan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa sonuç olarak adaptif yanıt '***sinaptik plastisite***' olarak da adlandırılır. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ise ancak 'öğrenme' ile sağlanır. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşebilir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif cevaptır (28).

Nöronlarda değişime en açık yapıların dentritler olması nedeni ile onların yapısındaki değişikliklerin nöroplastisiteyi yansıttığı düşünülmektedir. Bu değişimler artan sinaptik iletişimle bağıntılıdır. Sinaptik alanların artması ise çevresel uyaranlardaki artması ile kendini gösterir. Çevresel uyaranlar NGF, BDNF, NT-3, NT-4 gibi nörotrofik faktörlerin salınmasını tetikler (29). İlk nörotrofik faktör olan sinir büyüme faktörü (NGF) nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmalarının neticesinde bulunmuştur (30). Bu faktörler hücrenin uyarana karşı uyumunu sağlarken bir yandan da hücre ölümüne engel olarak hücrenin atrofiye gitmesini engeller (31, 32).

Öğrenmeyi sağlayan temel bir mekanizma olan kortex, nöroplastisitenin, amigdala,

septum ve özellikle hipokampüste gelişmiş olduğu bilinmektedir. Her türlü zihinsel egzersiz ile özellikle hipokampus hacminde ve yeni sinir yapımında artma görülür. Bazı çalışmalar, erken çocukluk çağında beynin frontal lobundaki sinaptik bağlantı sayısının yetişkin bir bireydekinin iki katına çıktığından söz eder. Bununla birlikte; sürekli olarak stres altında kalan kişilerin hipokampal hacimlerinde ve hipokampal nöronların yapımında azalma görülmektedir (33)

2.2.2.4 Nörogenezdeki Rolü

Yeni nöronların yapımı anlamına gelen nörogenez, özellikle hipokampal formasyonun dentat girus bölgesinde yaşam boyu devam eder ve bu adult nörogenez olarak bilinir. Hipokampüsde yeni oluşan bu hücrelerin tanımlanması BrdU ([3H] thymidine ve 5-bromo-20-deoxyuridine) gibi işaretleyicilerin bulunması ile ivme kazanmıştır. Hipokampüs bellek ve öğrenme gibi bilişsel işlevler için sürekli olarak yeni nöronlar meydana getirir. Ratlar üzerinde yapılan bir deneyde hipokampüsde her gün 9000 yeni hücre meydana geldiği, bir ayda bu hücrelerin yaklaşık olarak %3,3' ünün nörona dönüştüğü gözlemlenmiştir. Hipokampüsdeki subgranüler zon (SGZ) ve subventriküler zon (SVZ) nöral kök hücrelerin oluştuğu en etkin kısımlardır. Bununla birlikte sıra Amigdala, frontal korteks'de olfaktör bulbus'da da etkin olarak yeni nöronların meydana getirdiği ve plastisite yetilerinin diğer ksımlara karşın daha fazla olduğu bilinmektedir (34, 35).

Kök hücreler oluştuktan sonra olgun nöron yapısına ulaşmak için uygun ortam ve uyaranlar varsa seri biçimde değişimler meydana getirirler. İlk olarak hücresel uzantıları şekillenir. Bunun ardından kutuplaşma oluşur. Diğer nöronlar ile afferent ve efferent bağlantılar oluştururlar. Dentritlerin üst kısmında spinler meydana gelir. Bu adımlar türe özgü olarak değişik zamanlarda gerçekleşir. Bu sürede olgunlaşmakta olan nöronlarda yüzey reseptörleri de oluşur.

2.3.Bir Aracı Madde Olarak Glutamat (GLU)

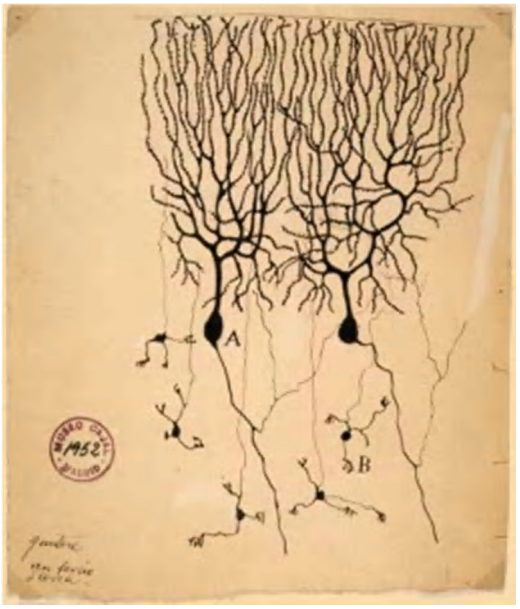
İnsan beyninde amino asit yapısında olup da eksitatör nörotransmitter olma işlevini üstlenmiş iki madde vardır: L-glutamat ve L-aspartat. Her ikisi de dikarboksilik asit taşıyan polar amino asitlerdir. L-aspartat ile karşılaştırıldığında, L-glutamat (glutamik asit), merkezi sinir sisteminde çok daha fazla miktarda bulunur (36). Glutamat

vücudumuzdaki diğer proteinlerin yapısına da katılan bir aminoasittir (37-40).

Glu, insan sinir sistemindeki en çok saptanan eksitatör nörotransmitterdir ve örneğin kortikospinal traktus aksonları, bazal ganglionları ve alfa motor nöronlan uyarmak için Glu kullanılırlar (41). Ayrıca sometosensoriel korteks piramidal hücreleri hippokampus CA1 hücreleri (42), primer vizüel korteksin piramidal ve dikensi çıkıntılı stellat nöronları (43), retinadaki bazı nöronlar (44) ve ağrının iletiminde önemli rolü olan A-delta ve C lifleri de nörotransmitter olarak Glu kullanmaktadırlar (45).

Glutamat eksitatör bir nörotranmitterdir, yani presinaptik hücreden salındığında postsinaptik hücrede depolarizasyona neden olur. Bunu, tüm diğer nörotransmitterler gibi postsinaptik membrandaki reseptörleri ile yapar. Glutamat reseptörleri dört çeşittir. Bunlardan AMPA (alfa amino- 3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit), NMDA (N-metil-D-aspartat) ve kainat adları verilen üçü iyonotropik reseptörlerdir. Dördüncü tip metabotropik reseptör olup mGluR olarak isimlendirilir. Glutamat reseptörlerinin bütün çeşitleri aynı nörotransmitere cevap vermelerine karşın, hepsi çok farklı işlevleri oluştururlar. İyonotropik glutamat reseptörleri, eksitatör postsinaptik potansiyelleri meydana getirmek için kendi iyon kanallarını kullanırken, metabotropik glutamat reseptörleri bu yanıtın doğasını ve boyutlarını nöromodülatör etkilere benzer biçimde değiştirirler. (38- 40, 46) NMDA reseptörü K, Na ve Ca iyonlarını geçiren kanallardır (47). AMPA reseptörü K ve Na iyonunu geçirebilen kanallardır (48). mGluR ise iyon kanalı içermez (47), aksine uyarıldığında, G-proteinini, o da fosfolipaz-C'yi aktive eder. Bu enzim ise hücre zarının iç kısmındaki fosfotidil inozitolü, inozitol trifosfat ve diasilgliserole sentez eder. Diasilgliserol, bazı intrasellüler proteinleri aktif hale getirirken, inozitol trifosfat da intrasellüler depolardan Ca salınımına sebep olur (49).

2.4. SİNAPTİK PLASTİSİTE FORMLARI



Şekil 2.4. Sinaptik Plastisite: Santral sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara uyum sağlayabilme yetisine sahiptir. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı NÖROPLASTİSİTE beyindeki nöronların ve bunların meydana getirdiği sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmaz, aynı zamanda sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif cevap "sinaptik plastisite" olarak da isimlendirilebilir. Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya tamamında bazı fiziksel değişiklikler meydana gelebilir.

2.4.1. Sinaptik Düzeyde Kısa Süreli Bellek Örnekleri

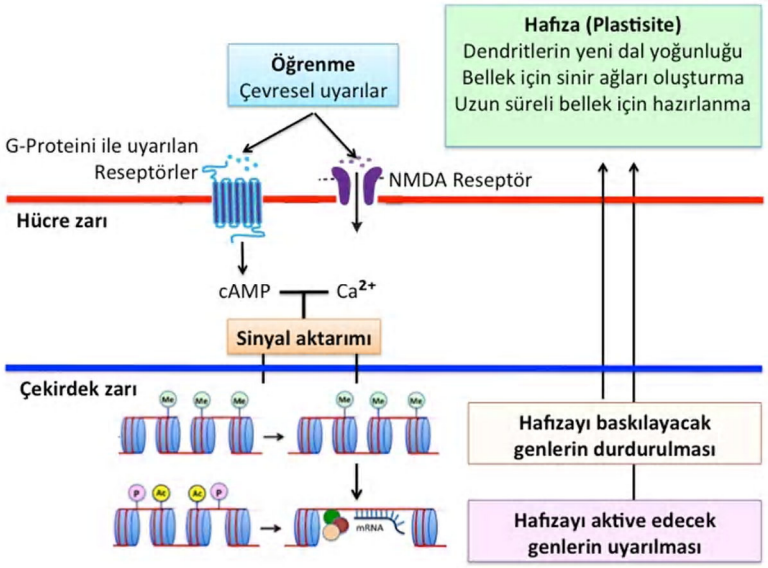
Nöronlar hem sinaptik aralıklarında sinyalleri iletir hem de bu sinyallerin yoğunluğuna göre kalıcı veya geçici yapısal farklılıklar meydana getirerek sinyal etkisini uzun süre üzerlerinde bulundurabilirler. Bu olay basit bir bellek modeli olarak kabul edilebilir. Sinaptik aralığa gelen sinyallerin süresi, frekansı, yoğunluğu ve sinapsın karekteristik özelliğine göre postsinaptik membran yanıtında azalma (depresyon, habitüasyon veya desensitizasyon), artma (potensiyalizasyon, fasilitasyon veya sensitizasyon) görülmektedir. Bu mekanizmaların çoğunluğu glutamat aracılı sistemlerle meydana gelir (50, 51).

2.4.2. Uzun Dönemli Güçlenme (UDG)

İlk kez 1970'lerde Mill Hill veTimothy Bliss tarafından birkaç saniye süren yüksek frekanslı elektrik uyarımlar ile uyarılan tavşan hipokampüsünde günlerce süren artmış

sinaptik iletimin keşfi ile ortaya konmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda diğer kortikal alanlarda ve medulla spinaliste de kaydedilen UDG öğrenme süreçlerinin altında yatan temel mekanizmadır (50).

UDG kaydının sıklıkla kullanılan deneysel modelinde hipokampal formasyonun bir parçası olan entorinal korteksten gelen perforan yol aferentleri kısa süreli yüksek frekanslı elektrik uyarımlar ile uyarıldığında, dentat girus nöronlarının aktivitesinde artışa neden olur. Tek bir uyarım darbesi (pulse) preforan yola verildiğinde, bu aksonların bağlandığı dentat girus nöronpopülasyonun dentritlerinde da eksitatör postsinaptik potansiyeller (EPSP) oluşur. Bu EPSP'ler nöron soma membranını depolarize eder ve aksiyon potansiyeli oluşturmasını kolaylaştırır. Nöron popülasyonunun çıkardığı aksiyon potansiyellerinin toplamı ise "populasyıon spike" olarak kayıt edilir. Bu bazal yanıtın üzerine, perforan yol yüksek frekanslı uyarım ile uyarılırsa, bunun ardından verilen tek elektriksel darbeler, bazal durumdakine göre daha yüksek popülasyon EPSP dalgaları oluşturur. Bu yüksek aktivite güçlenmiş sinaptik plastisiteyi yansıtır ve saatlerce (hatta günlerce) devam eder. Benzer şekilde popülasyon spike aktivitesi de artış gösterir ve bu artış, plastisitenin sinaptik olmayan bileşenidir. Sonuç olarak UDG oluşan nöronlar, daha önceden ateşleme yaptıklarını "hatırlar" ve yeni girdiye daha hassas hale gelirler.



Şekil 2.5. Ögrenmenın moleküler yapısı. Nöronlar arasındaki bağlantıların gücünün değiştirilmesi, hafıza izlerinin merkezi sinir sisteminde kodlanıp saklandığı mekanizma olarak kabul edilir.

NMDA ve kainate reseptörleri nöritlerin oluşmasına ve dallanmasına neden olurlar. Glutamatın NMDA üzerinden uzun süreli güçlendirme (UDG) ile sinaps gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. (52). Normalde (istirahat sırasında) Mg iyon blokajı nedeni ile bloklanan NMDA kanalları, postsinaptik nöronun AMPA kanalları üzerinden kısmen depolarize olması sonucunda kalkar ve hücre içine yönelen Ca akımı başlar. Ca+2 iyonunun geçici olarak artmasıyla protein kinaz A (PKA), kalsiyum-calmudin bağımlı Protein kinaz II (CaMKII) ve protein kinaz C (PKC) aktif hale gelir. Bu kinazlar AMPA reseptörlerinin de içinde bulunduğu sinaptik fosfo-proteinleri fosforiller, AMPA reseptörlerin membran internilazsyonunu artırır ve Ca+2 girişi daha da artar. CaMKII/PKA AMPA reseptörü Ser831 ve PKA Ser845'den fosforiller. Ayrıca NMDA reseptör kanal kompleksinin serin/treonin veya tirozin fosforilizasyonu da iyon geçişini daha da artırarak glutamaterjik sinapslarda UDG oluşumuna yarar sağlar (50, 53, 54).

Yukarıdaki paragrafta anlatılan sürecin daha uzun süre devam ettirilmesi veya güçlendirilmesi için gen ekspresyonu ile yeni proteinlerin oluşturularak yeni kanalların oluşması gerekmektedir. Bu süreç genetik yazılıma yani transkripsiyona bağlı süreç olarak ön görülebilir. Geç UDG olarak da adlandıran bu mekanizmanın varlığı bellek mekanizmaları yönünden hipokampus ve kortikal nöronlarda çalışılmıştır. Medülla spinalisdeki nöronların mekanizması tam bilinmemekle birlikte hipokampal nöronlarla aynı mekanizmada bulunduğu düşünülür (53). Kısa süreli UDG dakikalar boyunca devam ederken, geç UDG saatler hatta günler boyunca sürebilir.

Bunların salınımı ile de ProteinkinazC, ProteinkinazA ve ERK sonradan aktif hale gelir. ERK çekirdek içine girerek serin133 kısımında cAMP element-bağlayıcı protein (CREB) ve Elk1'i fosforilleyerek aktif hale getirir. Aktif hale gelen cAMP element-bağlayıcı protein ve Elk1 cAMP cevap elementleri (CRE) ve serum cevap elementleri (SRE)' ni genetik bölgelerde tetikleyerek erken ve geç gen yazılımını aktive eder. Hızlı veya erken gen yazılımı ile COX2 ve c-Fos gibi nöromodülatör proteinler oluşturulur (53, 55, 56).

2.4.3.Uzun Dönemli Baskılanma (UDB)

Uzun dönemli baskılanma (UDB) terimi, sinaptik iletimde uzun süreli depresyonun herhangi bir biçimi için geçerli olabilir. Örneğin, dentat alanındaki iletim etkinliğinin azaltılması, düşük frekanslı bir tekrarlayıcı uyarının ardından gerçekleşir ve buna uzun

vadeli depresyon denir.

Uzun vadeli depresyon (UDB), hipokampustaki bazı elektrik stimülasyon tiplerini takiben sinaptik etkinlikte kalıcı bir azalmadır. İki geniş UDB türü ayırt edilebilir. Heterosinaptik UDB, normal olarak, yakınsayan sinaptik girdinin yüksek frekans uyarımı sırasında inaktif olan sinapslarda ortaya çıkabilir. Homosynaptik UDB normalde düşük frekanslarda aktive olan sinapslarda ortaya çıkabilir (57).

Snapslarda güçlenme halinin maksimum bir kapasiteye ve doygunluğa ulaşması ek bir bilginin depolanmasını engeller. Bu nedenle bazı deneysel modifikasyonlar ileri sürülmüstür. UDG den önce UDB denen bi durum sinaptk gücün iki yönlü modifikasyonunu sağlar ve bilginin depolanmasının etkili bir açıklamasıdır. Hipokampal UDB' nin indüksiyonu L-tipi Ca+2 kanallarının ve postsinaptik alttiplerinin aktivasyonuna gereksinim duymaktadır ve postsnaptik hiperpolarizasyonla indüksiyon engellenebilir. Hipokampal UDB' nın moleküler temeli hala belirsizliğini korumaktadır (58).

2.5.Tiroit Hormonunun Sinaptik Plastisite Formları Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları aksonal ve dendritik büyüme, yeni sinap oluşumu, nöronal migrasyon, beyin differansiasyonu ve miyelinizasyondan sorumludur (59).

Hipotiroid sıçanların beyinlerinde nötropil gelişiminde gecikme, sinaptogenez bozukluğu, santral ve periferal aksonal nöronal yapılarda küçüklük, myelinizasyonda azalma, belli enzimlerin salınımında gecikme saptanmıştır. Bunlar özellikle serebral vizüel, korteks ve oditer korteks, serebellumda ve hipokampus saptanmıştır. Tiroid hormon eksikliği serebellumda granül hücrelerinin eksternal tabakadan internal tabakaya migrasyonlarında ve proliferasyonlarında gecikmeye sebep olmaktadır. Gelişmekte olan sıçan beyinlerindeki tiroid hormon eksikliğinin etkileri belirli bir zamana ve dereceye kadar geri dönüşümlü olabilir. Bu da beyin gelişiminde tiroid hormonlarının etkilediği duyarlı bir dönem olduğu durumunu ortaya çıkarmaktadır (59).

Tiroid sisteminin peptidlerinin ve düzenleyici hormonlarının, santral sinir sistemindeki Beta-adrenerjik reseptörleri etkilemesi sebebiyle geleneksel hormonel işlevlerine ek olarak duygudurum düzenlemesinde de rol aldığı düşünülmüştür. Bu düzenleyici

sistemde yer alan T3, T4, TRH ve TSH'den, TRH' nin SSS'ye (santral sinir sistemine) geniş olarak yayıldığı ve genel olarak postsinaptik hücrelerde uyarıcı etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu peptidlerin davranışların ve duygudurum şekillenmesine katkıda sağladığı öngörülmüştür. Mesela hipotiroidi konfüzyon, kognitif bozulma, depresyon ve psikotik semptomlarla; hipertroidizm ise huzursuzluk, irritabilite ve anksiyete ile sonuçlanmaktadır. Depresyondaki hastaların 1/3'ünde TRH'ye karşı TSH yanıtının bozulduğu belirlenmiştir (60).

Esas olarak tiroid hormonunun hücre düzeyindeki etkisi nükleer tiroid hormon reseptörleri (THR) ile etkileşmesine bağlıdır; bu etkileşim spesifik hedef gen promoter'leri üzerinden transkripsiyonu artırır veya represe eder. Bu genomik etkinin yanında, bu hormonların özgül bir hücre membran bölgesine bağlanarak hücre içi moleküler yolakları aktive ettiği de bilinmektedir (non-genomik etki) (10). Hormonun özgül reseptörlerine bağlanması, hormonun lokal konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir ve hormonun lokal konsantrasyonunda oluşacak olan değişmelerin, etkinliğini de değiştirmesi beklenir. Yeni araştırma bulguları, hormonun kan seviyesinin normal olduğu durumlarda bile, hücre düzeyinde tiroid hormon sinyalleme süreçlerinin bozulabileceğini düşündürmektedir (61). Lokal tiroid hormon sinyalleme süreçlerinin temelinde yatan mekanizma, deiyodinaz enzimler üzerinden işleyebilir.

Tiroid hormonlarının da UDG üzerinde etkileri, beyin gelişiminin olduğu kritik dönemlerde hipotiroidinin hipokampusta UDG'i ve genetik transkripsiyonunun oluşmasında etkili erken dönem proteinlerinden c-fos ve c-jun'u azalttığı bulunmuşltur (62). C-Jun'u fosforile eden protein kinazların (JNK) sinaptik plastisitenin düzenlenmesine etki ettiği düşünülmektedir. Hipokampusta JNK2 nin UDG üzerindeki etkileri, bu enzimin uygulanmadığı ratlarda erken UDG'nin geç UDG'ye dönüşümünde bir bozukluk olduğu ve sonuç olarak UDG de azalmanın oluştuğu saptanmıştır (63).

Hipokampal dokuda lokal tiroid hormon düzeyinin fizyolojik koşullarda idame ettirilmesinin önemi hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Yetişkin beyni, tiroid hormonunun az ya da çok salgılandığı durumlarda önemli morfolojik defektler göstermese de, bu durumlarda uzamsal öğrenme ve bellek bozukluğuna (63), depresyona (64) ve Alzheimer hastalığına yatkınlığın arttığı bildirilmektedir (65, 66). Sinir sistemi olgunlaştıktan sonra gelişen lokal tiroid hormon seviye değişikliklerinin

yaşlanmaya veya patolojik etkenlere bağlı gelişen demansların açıklanmasında yeni bir hedef olabileceği düşünülebilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışma 96 adet yetişkin (2-3 ay) Wistar türü erkek sıçan üzerinde yapılmıştır. Sıçanlar Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden sağlanmıştır ve bakımları bu merkezde yapılmıştır. Deney hayvanları sıçan yemi ve musluk suyu ile kısıtlanmaksızın beslenmiştir.

3.2.Cerrahi işlemler

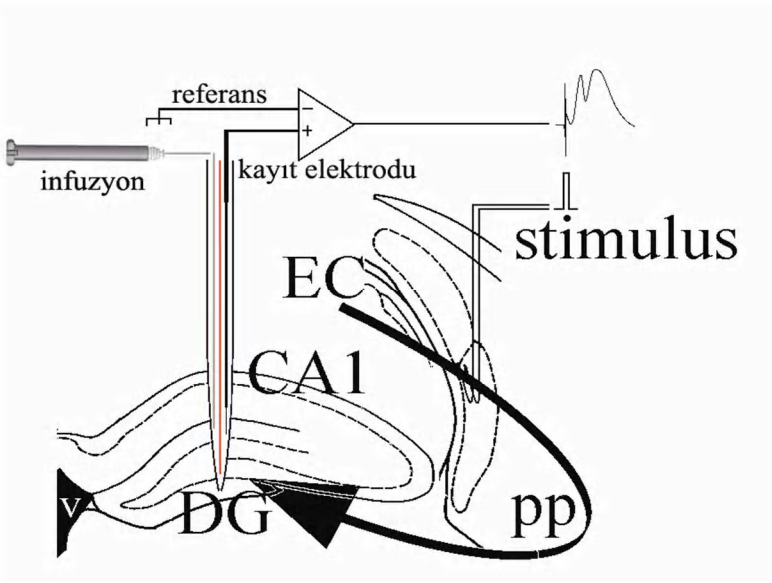
Her sıçan ürethan anestezisi altında stereotaksik çatıya yerleştirildi ve kafatası kulak ve ağız çubukları ile sabitlenmiştir. Cerahi prensiplere uyularak orta hat kesisi ile saçlı deri açıldı ve kafatası ortaya çıkartılmıştır. Yüksek hızlı bir matkap kullanılarak sağ hemisfer üzerindeki kafatası bölümü oval bir pencere şeklinde açılmıştır.

3.3.Elektrofizyoloji

3.3.1 T4 İnfüzyonu, Uyarı ve Kayıt İşlemleri

Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan sağ kranyotomiden sonra bir bipolar elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 μm çaplı, ucu dışında izole edilmiş) vasıtasıyla medyalperforan yol (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2) uyarılmıştır. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlanmıştır. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan çift kanallı borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, SutterInstrument Co, USA) ile hazırlanan çift kanallı bir cam mikropipet (uç direnci 2–10 MΩ), ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmadan mm olarak: AP: 3,5 - ML: 2,15 - DV: 2,5–3 mm duradan aşağıya) girilmiştir. Kanallardan biri 3M NaCl ile doldurulduu ve cam elektrottan EPSP alan potansiyelleri kaydedilmiştir. Diğer göze ise 100 pikomol T4 ile doldurulduu ve bir Hamilton enjektörü yardımıyla 10 μl T4, 15 dakikada dentat girusun granül hücre

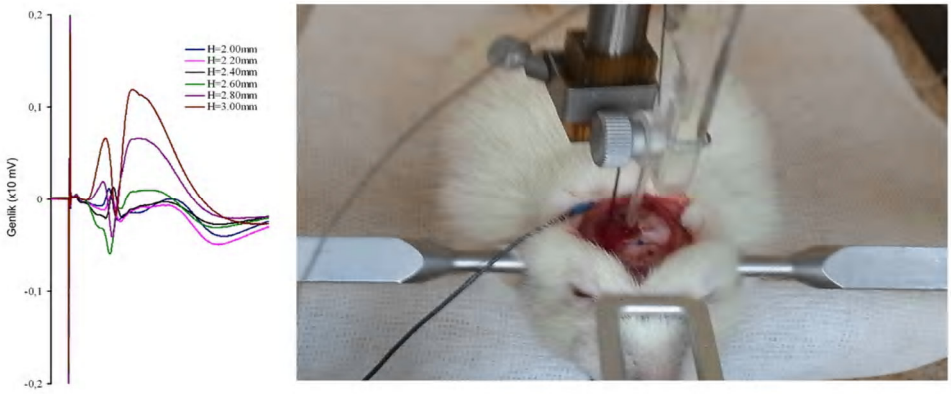
tabakasına infüze edilmiştir. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına kondu ve referans elektrot olarak kullanılıştır. Kayıt elektrodunun 3M NaCl doldurulan kanalının içine yerleştirilen klorlanmış bir gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kıskaç yükseltecine (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklanmıştır. Deney sisteminin şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Elektrofizyoloji deneylerinin şematik kurgusu.

3.3.2.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 indirilmiştir. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırılarak en büyük cevap elde edilmiştir. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,5 mm kayıt elektodu için 3 mm idi. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite, Şekil 3.2'de görülmektedir.



Şekil 3.2. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında kaydedilen elektrik aktivite.

3.3.3.Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü "Scope" yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapıldı. A/D çevirici (ADInstruments, , USA, Colorado Springs, Powerlab/8SP, CO) vasıtasıyla tek fazlı 10 V 0,175-ms süreli palslaroluşturuldu ve uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanılmıştır. Kaydedilen biyolojiksinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltilmiştir. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırılmıştır.

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

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

3.3.5.Uyarı Çifti Kolaylaşması

Uyarı çifti kolaylaşması, 20 sn arayla perforan yola 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 500 ve 1000 ms ara ile verilen uyarı çiftlerine karşı oluşan uyarılmış cevap alınarak ölçülmüştür. PS genliklerinin oranı (ikinci PS genliği/birinci PS genliği x 100, uyarı çifti indeksi) hesaplanmıştır.

3.3.6.Uzun Dönemli Güçlenme

Test uyaranı ile 30 sn'de bir uyarı verilerek 15 dakika süren bazal kayıt alınmıştır. Bazal kaydın ardından 5'er dakika ara 100 Hz frekansında 1 sn süren yüksek frekanslı uyarım (YFU) ile UDG indüklenmiştir. YFU verildiği sırada SF, 100 pM T4 ve 100 nM T4 ayrı gruplarda bir Hamilton enjektörü yardımıyla 15 dakikada dentatgirusun granül hücre tabakasına infüze edilmiştir. Son YFU uyarımını takiben toplam 60 dakika olacak şekilde 30 sn'de bir test uyaranı ile uyarıma devam edilmiştir.

3.3.7.Uzun Dönemli Baskılanma

Test uyaranı ile 30 sn'de bir uyarı verilerek 15 dakika süren bazal kayıt alınmıştır. Bazal kaydın ardından 1 Hz frekansında düşük frekanslı uyarım (DFU) ile UDB indüklenmiştir. DFU verildiği sırada SF, 100 pM T4 ve 100 nM T4 ayrı gruplarda bir Hamilton enjektörü yardımıyla 15 dakikada dentatgirusun granül hücre tabakasına infüze edilmiştir. Son DFU uyarımını takiben toplam 60 dakika olacak şekilde 30 sn'de bir test uyaranı ile uyarıma devam edilmiştir. Deneylerde kullanılan sıçanların bazılarından hipokampüs dokusu çıkartılmıştır. Bir uygun forseps kullanılarak hipokampüs etrafındaki alandan ayrılmıştır. Çıkarılan hipokampusler -80 derecede başka bi çaılışmada kullanılmak üzere saklanmıştır.

3.4. Veri analizi ve istatistik

PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yönlü dalga arasındaki farktan hesaplanmıştır. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'larından oluşan ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilmiştir; YFU ve DFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır. UDG'nin indüksiyonu için YFUsırasında oluşan eğim ve genliklerin; idame dönemi için ise son YFU'dan deney sonuna kadarlık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alınmıştır. UDB'nin indüksiyonu için DFU'dan sonraki 10 dakikada oluşan eğim ve genliklerin; idame dönemi için ise son DFU'dan 10 dakika sonra başlayıp deney sonuna kadarlık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alınmıştır. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında Mann-Whitney U testi, Tek Yönlü ANOVA testi ve unpaired Student t-testi kullanılmıştır.

Çoklu grupların tek ölçümlü verilerinin karşılaştırılmasında tek-yönlü ANOVA, çok ölçümlü verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testleri,

ikigrubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal olmayan dağılım gösteren veriler için Mann Withney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak seçilmiştir.

4.BULGULAR

Bu deneylerde YFU sırasında dentat girus içerisine SF veya T4 hormonu 100 pM veya 100 nM dozlarda 15 dakika içerisinde infüze edilmiş ve alan potansiyelleri kaydedilmiştir. Bu deneylerde her grup için 10'ar deney yapılmıştır.

4.1.Elektrofizyolojik etkiler

T4'Ün perforan yol – dentat girus sinapslarında bazal elektriksel etkinliği etkileyip etkilemediğini araştırmak için, input-output eğrisi üzerine olan etkisi ve infüzyon süresince kayıt edilen alan potansiyelleri (UDG ve UDB yanıtları) üzerine olan etkisi incelenmiştir.

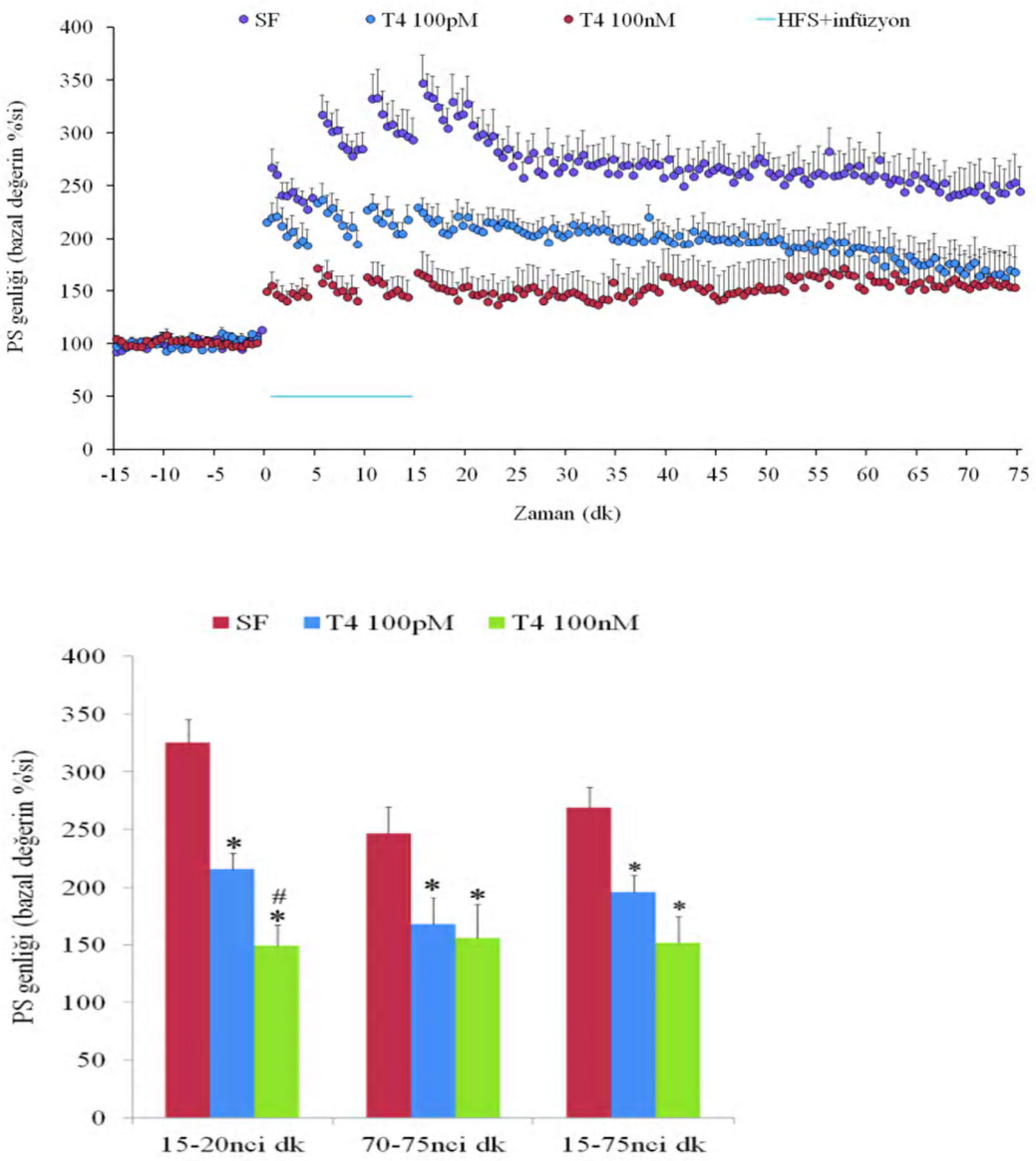
4.1.1.Input-output eğrisi

Elektriksel uyaranla 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 ve bu eğriler, 15 dakika süreli SF, T4 100 pM ve T4 100 nM infüzyonundan önce ve sonra 2 kez elde edilmiştir.

4.2.T4 infüzyonu PS ve EPSP-UDG 'yi doz bağımlı olarak zayıflatır.

PS genliklerinin zamansal değişimi aşağıdaki şekillerde verilmiştir. İnfüzyon sonlandıktan, deney sonuna kadar (15-75nci dakikalar arası) PS genliği SF infüze edilen grupta %269±17; 100 pM T4 infüze edilen grupta %196±15; ve 100 nM T4 infüze edilen grupta %150±23 (bazal kayıt değerlerine göre) oranlarında potansiyalize olmuştur. *One-way* ANOVA testi, bu ortalama değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($F_{2,27}$= 10.19; P = 0.001); *post-hoc* Tukey testi ise güçlenmenin 100 pM (P= 0.026) ve 100 nM (P < 0.001) T4 infüze edilen gruplarda SF infüze edilen gruptan daha az olduğunu; ancak 100 pM ve 100 nM T4 infüze edilen gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığını (P > 0.05) göstermiştir. Bununla beraber, 15-20nci dakikalar arasındaki güçlenme ayrıca analiz edildiğinde, 100 nM T4 infüzyonu grubunda, 100 pM infüze edilen gruptan anlamlı seviyede daha az olduğu ($F_{2,27}$= 25.99; P < 0.001; Tukey testi P = 0.029); kaydın son 5 dk'sı analiz edildiğinde ise bu 2 grup arasında fark olmadığı ($F_{2,27}$= 3.79; P 0.035 tukey p > 0.05) bulundu. Bu bulgular, beraber

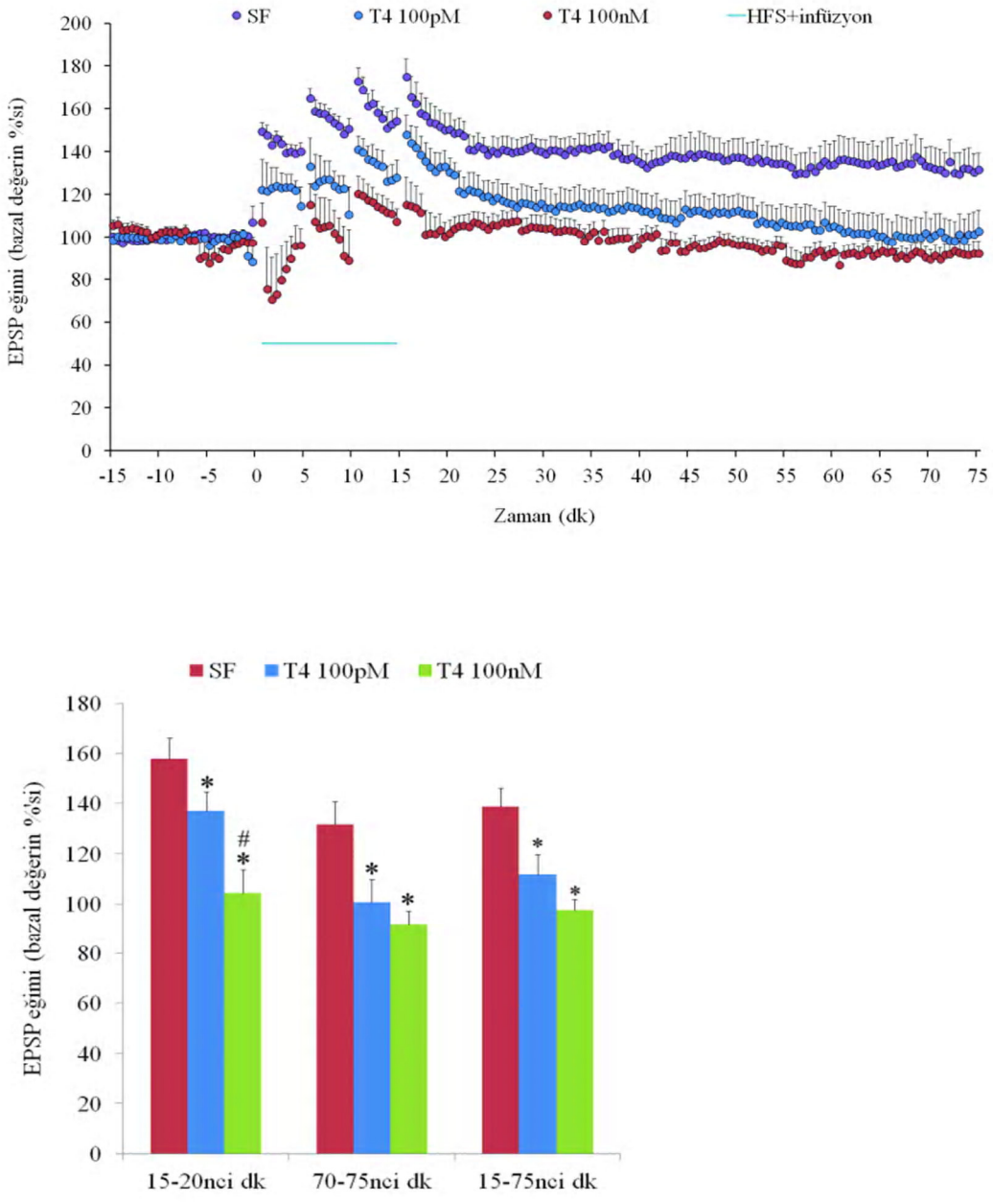
değerlendirildiğinde T4'ün doz bağımlı olarak UDG'yi zayıflattığı; ancak bu etkinin UDG indüksiyonunun erken dönemlerinde belirgin olduğu söylenebilir.



Şekil 4.1. Grafikler HFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun PS genliklerinin zaman değişimi üzerine etkisini gösteriyor

EPSP eğimlerinin zamansal değişimi aşağıdaki şekillerde verilmiştir. İnfüzyon sonlandıktan, deney sonuna kadar (15-75nci dakikalar arası) EPSP eğimi SF infüze edilen grupta %139±7; 100 pM T4 infüze edilen grupta %112±8 potansiyalize olmuş; ancak 100 nM T4 infüze edilen grupta ise ortalamada bir güçlenme gözlemlenememiştir (%97±4). *One-way* ANOVA testi, PS güçlenmesine benzer şekilde, bu ortalama

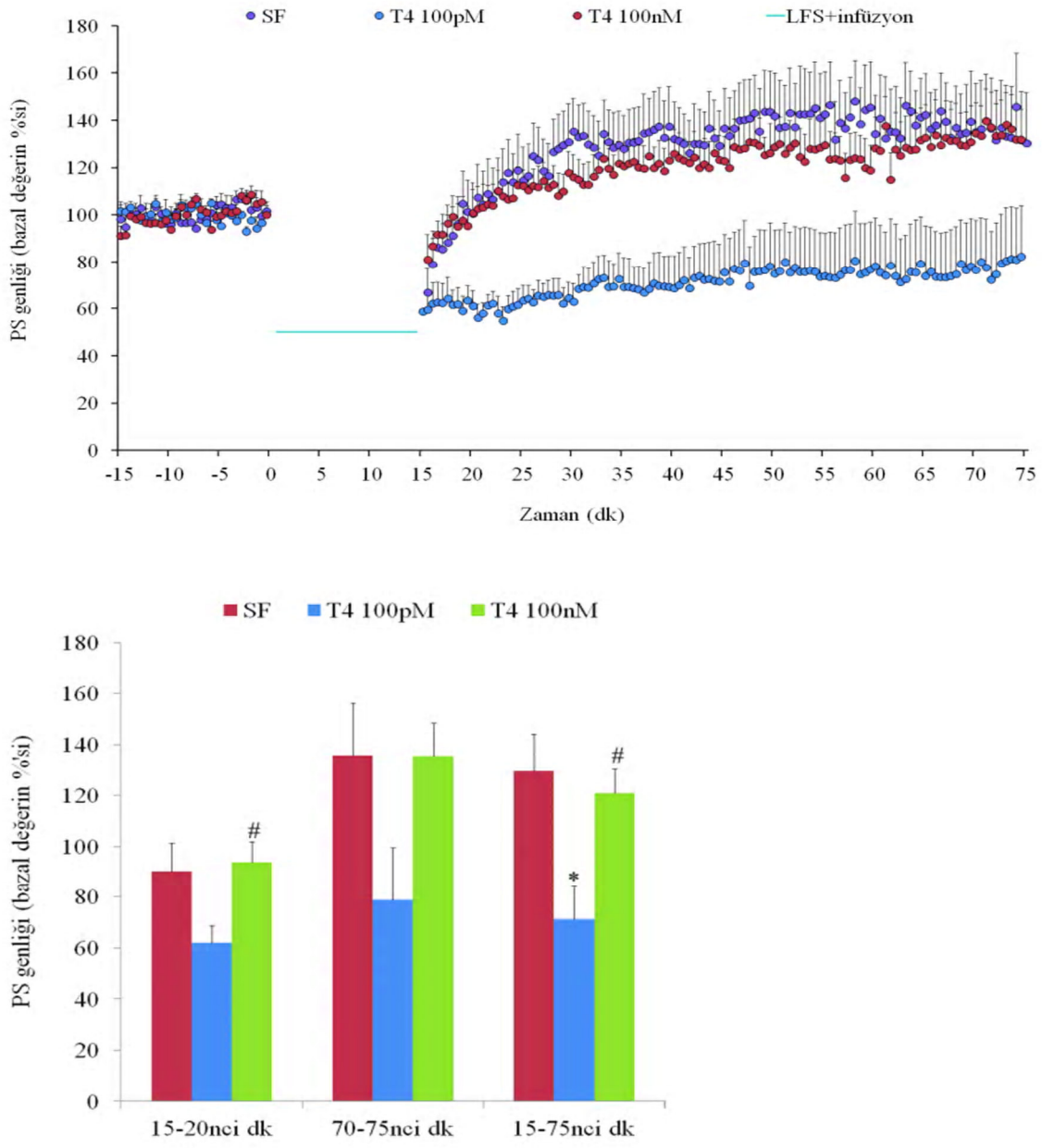
değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($F_{2,27}= 9.70$; $P < 0.001$); *post-hoc* Tukey testi ise güçlenmenin 100 pM ($P= 0.022$) ve 100 nM ($P < 0.001$) T4 infüze edilen gruplarda SF infüze edilen gruptan daha az olduğunu; ancak 100 pM ve 100 nM T4 infüze edilen gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığını ($P > 0.05$) göstermiştir. Bununla beraber, 15-20nci dakikalar arasındaki güçlenme ayrıca analiz edildiğinde, 100 nM T4 infüzyonu grubunda, 100 pM infüze edilen gruptan anlamlı seviyede daha az olduğu ($F_{2,27}= 10.11$; $P <0.001$ tukey $P = 0.029$); kaydın son 5 dk'sı analiz edildiğinde ise bu 2 grup arasında fark olmadığı ($F_{2,27}= 6.62$; $P = 0.005$ Tukey $p > 0.05$) bulundu. Bu bulgular, beraber değerlendirildiğinde T4'ün doz bağımlı olarak EPSP-UGG'yi zayıflattığı; ancak bu etkinin UDG indüksiyonunun erken dönemlerinde belirgin olduğu söylenebilir.



Şekil 4.2. Grafikler HFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun EPSP eğimlerinin zaman değişimi üzerine etkisini gösteriyor.

4.3. Düşük doz T4 infüzyonu, SF ve yüksek doz T4 infüzyonunun aksine Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) yanıtlarını indükler.

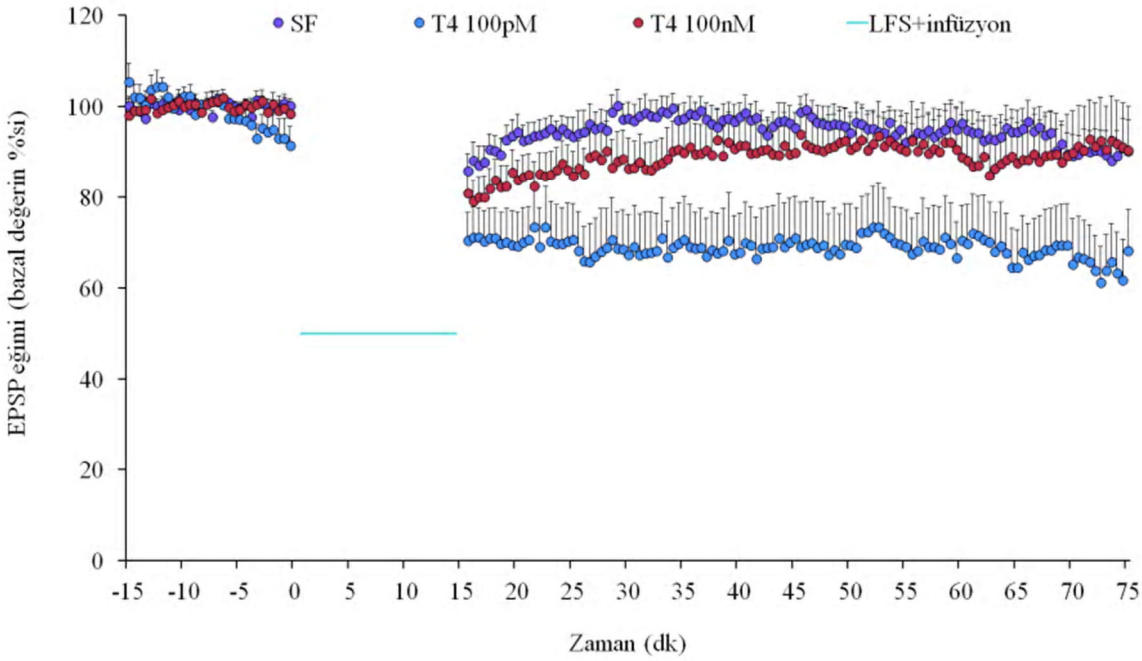
Bu deneylerde DFU sırasında dentat girusu içerisine SF veya T4 hormonu 100 pM veya 100 nM dozlarda 15 dakika içerisinde infüze edilmiş ve alan potansiyelleri kaydedilmiştir. Bu deneylerde her grup için 10'ar deney yapılmıştır. İnfüzyon sonlandıktan, deney sonuna kadar (15-75nci dakikalar arası) ortalama PS genliği SF infüze edilen grupta bazal değerin %130±14 ve 100 nM T4 infüze edilen grupta %121±9'u kadar artarken; 100 pM T4 infüze edilen grupta %71±13' ine düşmüştür. *One-way* ANOVA testi, bu ortalama değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($F_{2,27}$= 6.37; P = 0.005); *post-hoc* Tukey testi ise PS genliklerinin 100 pM T4 infüzyonundan sonra, SF (P = 0.007) ve 100 nM T4 infüzyonundan sonra (P = 0.024) olanlara göre daha az olduğunu göstermiş; SF ve 100 nM T4 infüze edilen gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bununla beraber, 15-20nci dakikalar arasındaki baskılanma ayrıca analiz edildiğinde, 100 pM T4 infüzyonu grubunda, 100 nM infüze edilen gruptan anlamlı seviyede daha az olduğu ($F_{2,27}$= 3.93; P = 0.032; Tukey P= 0.042); 3 grubun son 5 dk'sı analiz edildiğinde ise gruplar arasında fark olmadığı ($F_{2,27}$= 3.17; P= 0.059) ve SF ve 100 pM T4 infüze edilen grupların farklı olma eğilimi gösterdikleri (P = 0.09) bulunmuştur. Bu bulgular, beraber değerlendirildiğinde T4'ün düşük doz verildiğinde UDB'yi güçlendirdiği; ama yüksek dozda kontrole benzer bir potansiyalizasyona neden olduğu söylenebilir.

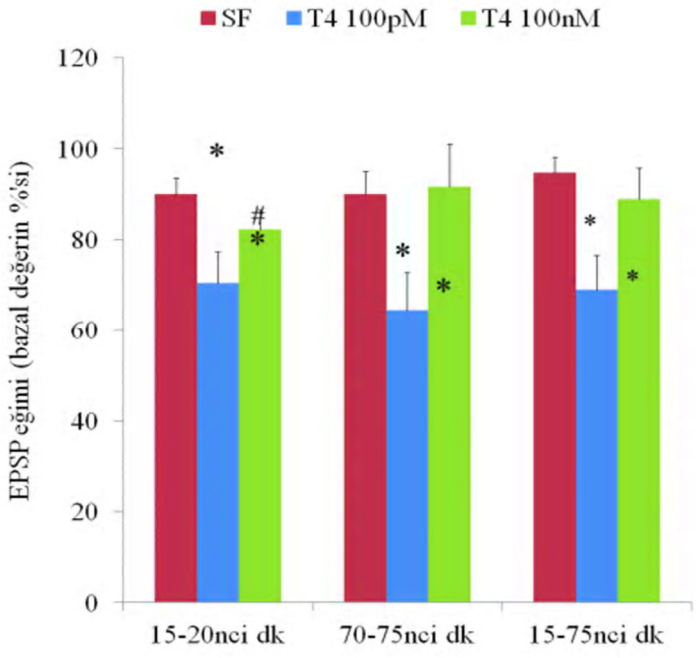


Şekil 4.3. Grafikler LFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun PS genliklerinin zaman değişimi üzerine etkisini gösteriyor.

EPSP eğimlerinin zamansal değişimi aşağıdaki şekillerde verilmiştir. İnfüzyon sonlandıktan, deney sonuna kadar (15-75nci dakikalar arası) EPSP eğimi SF infüze edilen grupta bazal değerin %91±4'ü; 100 pM T4 infüze edilen grupta %69±8'i ve 100 nM T4 infüze edilen grupta ise %90±7'si olacak şekilde baskılanmıştır. *One-way* ANOVA testi, PS güçlenmesine benzer şekilde, bu ortalama değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($F_{2,27}= 4.67$; $P < 0.018$); *post-hoc* Tukey testi ise baskılanmanın 100 pM T4 infüze edilen grupta SF infüze edilen gruptan daha fazla olduğunu ($P = 0.019$);

ancak 100 nM T4 infüze edilen gruptan farklı olmadığını (P = 0.078) göstermiştir. Benzer şekile, 15-20nci dakikalar arasındaki baskılanma ayrıca analiz edildiğinde, 100 pM T4 infüzyonu grubunda, SF infüze edilen gruptan anlamlı seviyede daha fazla baskılanma (F2,27= 3.72; P = 0.037 Tukey P = 0.03); kaydın son 5 dk'sı analiz edildiğinde ise gruplar arasında fark olduğu (F2,27= 3.83; P = 0.034) ama 100 pM T4 infüze edildiğinde oluşan UDB'nin SF (P?= 0.051) ve 100 nM T4 infüze edilenden (P= 0.071) daha fazla olma eğilimi gösterdiği bulundu. Bu bulgular, beraber değerlendirildiğinde T4'ün düşük doz verildiğinde UDG'yi güçlendirdiği; ama yüksek dozda kontrole benzer bir yanıta neden olduğu söylenebilir.





Şekil 4.4. Grafikler LFS uyarımı sırasında SF, T4 100pM, T4 100nM infüzyonunun EPSP eğimlerinin zamansal değişimi üzerine etkisini gösteriyor.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bilgimize göre, hiçbir çalışma L-T4 ippocampusta infüzyonunun iki yönlü sinaptik plastisite üzerindeki doz bağımlı etkilerini incelememiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu, L-T4 infüzyonunun HFS protokolü ile birlikte uygulanması haline LTP'nin azaldığı; buna karşılık LFS protokolü ile birlikte uygulanması halinde uzun süren bir depresyona yol açtığı yönündedir. Ayrıca bu etkilerin bazal sinaptik aktivitedeki değişikliklerden kaynaklanması olası değildir, çünkü uyarı öncesi I/O eğrileri gruplar arasında bir farklılık göstermemiştir. Bu etkilere, integrin αvβ3 reseptörünün aracılık ettiği ve hormonun integrin αvβ3'e bağlanmasını engelleyen tetrac tarafından tamamen engellendiği gösterilmiştir (67). Bu nedenle hormunun bulunan ekileri genomik olmayan, zar tarafından başlatılan bir etki olarak sınıflandırılabilir.

AVβ3 integrin, esasen makrofajlarda veya fagositoz için dendritik hücrelerde eksprese edilmesine rağmen (68), Nöronlarda ve glial hücrelerde αVβ3'ün baskınlığı (69) Sinaptik plastisitedeki kilit rolünü ileri sürmektedir. Integrin αVβ3 reseptörleri, tiroit hormon bağlayıcı bir etki alanı içerir (70, 71). Tiroid hormonunun bu reseptöre bağlanması, mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) sinyal iletim kaskadının aktivasyonuna yol açar (72, 73). En az üç farklı ve paralel MAPK yolu bulunmaktadır: Ekstraselüler sinyal kontrollü kinaz (ERK), C-Jun amino-terminal kinaz (JNK) ve p38 yolları [inceleme için; (74)]. Yüksek kalsiyum seviyelerinin, tercihan, UDG'ye yol açan ERK sinyallemesini aktive ettiği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Buna karşın, düşük frekanslı uyarılma UDB'yi destekleyen p38-MAPK'yi aktive eder (75- 84). Tiroit hormonunun kas hücrelerinde p38'in hızlı fosforilasyonuna nedne olduğunu bildiren önceki çalışmalara dayanarak, biz, tiroit hormonlarının, hipokampusta p38-MAPK'yi bağıl olarak daha fazla aktive edebileceğini ve böylece iki yönlü sinaptik plastisite eşiğini UDG'den UDB'ye doğru yönlendirdiğini düşünmekeyiz.

Önceki araştırmaların sonuçları, hem sinaptik değişimlerin yönünün hem de büyüklüğünün NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği kalsiyum akımının bir fonksiyonu

olarak belirlendiğini ortaya koymaktadır (85, 86). Birçok UDG ve UDB formları NMDAR'ların aktivasyonunu ve dolayısıyla postsinaptik Ca2 + konsantrasyonunun yükselmesini gerektirir. UDG, [Ca2 +] i'nin kısa bir artışı ile nispeten yüksek bir büyüklükle tetiklenir ve bu, tipik olarak UDG'yi uyarmak için kullanılan elektrik uyarımı sırasında oluşan [Ca2 +] i artışını taklit eder, Buna karşın [Ca2 +] i uzun süreli mütevazi bir yükselme UDB'yi indükler. UDG'nin yüksek kalsiyum seviyeleri kinaz proteinlerini aktive ederken (87, 88), UDB tarafından salınan az miktarda kalsiyum bunun yerine fosfatazları aktive eder (89). Önceki çalışmalar, protein kinazlar / fosfatazlar arasındaki dengenin, postsinaptik yanıtlar için kritik seviyeyi değiştirebileceğini önermektedir (90, 91). Aynı zamanda modifikasyon eşiği (θm) olarak da adlandırılır (92), Bu noktada sinaptik modifikasyonun işareti negatif (UDB)'den pozitif (UDG)'ye döner. θm sabit değildir, aksine sinapsik ağırlıkların modeline göre kararlı bir duruma yol açan postsinaptik aktivite öyküsünün bir fonksiyonu olarak kayar. Daha önce, hem tiroksin hem de 3,3 ', 5'-L-triiyodotironin, sıçan hipokampüs kültürlerinde, NMDA uyarılmış akımlarını, mikromolar aralıkta ile hızla düşürdüğü bildirilmiştir (93). Bu da hipokampusta tiroid hormonlarının genomik olmayan ve transkripsiyonsuz bir etkisinin olabilecğini düşündürmektedir. Bu nedenle, θm'nin tiroksin ile modifiye edilmesi, zayıflatılmış UDG ve arttırılmış UDB için olası bir açıklama olabilir. Tiroksin membran reseptörüne bağlandığında, UDG / UDB indüksiyon protokolleri sırasında [Ca2 +] i'deki artış azaltılacaktır. Bu da fosfatazların aktivitesinde bir artışa ve kinazların aktivitesinde bir azalmaya yol açacak ve sonuçta modifikasyon eşiğini sağa kaydıracaktır. Bununla birlikte, bu etkilere aracılık eden moleküler mekanizmaların çözülmesi gerekmektedir.

L-T4 yokluğunda dayanıklı bir UDB elde edilememesi, in vivo yetişkin hayvanlarda klasik LFS protokolleri kullanılarak UDB'yi indükleme zorluğunun bildirildiği daha önceki çalışmalarla uyumludur (94-101). Bununla birlikte, daha önceki çalışmalar yaşa, endüksiyon protokollerine ve araştırılan bölgeye bağlı olarak kalıcı bir UDB üretilebileceğini göstermiştir. Örneğin, bu çalışmada kullanılan LFS protokolü, 40 günlük yaştan küçük ancak 40 günden 16 haftaya kadar olan hayvanlarda olmayan sıçanlardan oluşan hipokampal dilimlerde UDB'yi oluşturdu (102). Bir eşlenmiş darbeli düşük frekans uyaran protokolü (50 ms eşlenmiş puls aralığı, 900 çift uyarı), N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör bağımsız UDB oluştururken, başka bir PP-LFS protokolü (200 ms PPI; 900 Çiftler) NMDA reseptör bağımlı UDB'ye neden oldu (102).

Sonuçlarımızın, L-tiroksin tarafından DG-UDB'nin indüksiyonunun kolaylaştırıldığını açıkça göstermesine rağmen, diğer UDB-indükleyici protokollerle ile birlikte de çalışılması gereklidir.

Bu çalışmada, tetrac'ın UDG ve UDB'yi tiroksin yokluğunda etkileyip etkilemediği araştırılmadı. TH metabolizması alanin yan zincirinde hem Tetrac hem de Triac üretir ve ikisi de kanda bulunur (103). Tetrac, hücre zarında αvβ3 integrin reseptörünün T4 ve T3 aktivasyonunu antagonize etse de, bu muhtemelen tümör proliferasyonu ve anjiyogenez ile ilgili bir süreçtir (104). Normalde hücreiçi tiroid hormonu işlevlerine atfen aktif olmadığı kabul edilir (105, 106). Tetrac, nöronlara ve glial hücrelere tiroid hormonlarının alımına aracılık etmede kritik bir rol oynayan monokarboksilat taşıyıcı 8 tarafından taşınmaz (107). Hücre içi seviyede, tetrac, T4'ün doğrudan etkilerinin aksine, T4'ün T3'e dönüştürülmesinden sorumlu bir enzimolan monodeiodinaz tip 2'nin aktivitesini inhibe edemez(108- 110). Daha önce labratuvarımızda yapılan bir çalışma tetrac'ın tek başına sinaptik plastisite üzerine bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Özetle, güncel veriler, L-T4'in UDB'yi teşvik ettiğini ve hormonun genetik olmayan, membrana-başlatılan bir eylemi olarak sınıflandırılabilecek bir etki yoluyla UDG'yi zayıflattığını açıkça göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları klinik olarak önemli olabilir, çünkü UDG ve UDB arasındaki dengedeki bir değişiklik, distiroidizm bulunan kişilerin hipokampus bağımlı görevleri daha yavaş öğrenmelerine ve bu görevleri daha çabuk unutmalarına neden olabilir. Bu nedenle, tiroit hormonlarının genetik olmayan etkileri, distiroidizm ile ilişkili davranışsal bozuklukların devam etmesine katkıda bulunabilir. Bu sonuçlar, aynı zamanda, deneysel hayvansal distiroidizm modellerinde sinaptik fonksiyonda kalıcı değişiklikler gösteren daha önceki bulguları da destekler.

Sonuc olarak bulgular T4 hormonunun, düşük dozda UDB oluşumunu artırırken yüksek dozda kontrole benzer bir etki göstermesi, ama tersine UDG'deki zayıflatıcı etkisinin doz bağımlı olması şaşırtıcıdır. Yüksek dozda verilen T4'ün doku içinde metabolize edilerek diğer tiroit hormon türevlerine dönüşmesi ve bu türevlerin bazı etkileı sorumlu olması mümkündür.

6.KAYNAKLAR

1. So K. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Onuncu baskı: 2002: 549-553
2. Akçakaya A, Koç B. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. Okmeydanı Tıp Dergisi 2012; 28 (Ek sayı1): 1 9.
3. Saranac L, S Zivanovic, Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? Hormone Research in Paediatrics 2011: 75(3): 157-165.
4. Kaba M. Gebelik ve Tiroid Hormonları. Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 2013; 14(3):160-6
5. Little JW. Thyroid disorders. Part I: hyperthyroidism. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 2006: 101(3): 276-284.
6. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. Growth hormone & IGF research 2006: 16: 20-24.
7. Fritz, Marc A, and Leon Speroff. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2011.
8. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. J Midwifery Womens Health 2006;51(3):152-8.
9. Yen P. M, S. Ando, Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. Molecular and cellular endocrinology 2006: 246(1): 121-127.
10. Kohrle J, F. Jakob. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocrine reviews 2005: 26(7): 944-984.

11. Bianco A. C. and B. W. Kim. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. The Journal of clinical investigation 2006: 116(10): 2571-2579.

12. Davis P. J, J. L. Leonard. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. Frontiers in neuroendocrinology 2008: 29(2): 211-218

13. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. Heart failure reviews 2010: 15(2): 125-132.

14. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Journal of Clinical Investigation, 2012, 122: 3035-3043

15. Amaral D. Hippocampal formation. The human nervous system. the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society 1990: 1(4), 277-286, 2001-12-20

16. İzci Y, ve Erbaş Y. C. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. Türk Nöroşir Derg 2015, Cilt: 25, Sayı: 3, 287-295

17. Erdem A., M. Yaşargil G. Microsurgical anatomy of the hippocampal arteries. Journal of neurosurgery 1993: 79(2): 256-265.

18. Tatu, L. and F. Vuillier, Structure and vascularization of the human hippocampus. The Hippocampus in Clinical Neuroscience, Karger Publishers 2014: 34: 18-25.

19. Sloviter R. S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. Comptes rendus biologies 2005: 328(2): 143-153.

20. Lega B, Burke, J. Slow-theta-to-gamma phase–amplitude coupling in human hippocampus supports the formation of new episodic memories. Cerebral Cortex: bhu 2014: 232.

21. Seress L, Ábrahám H. Survival of mossy cells of the hippocampal dentate gyrus in humans with mesial temporal lobe epilepsy: Clinical article. Journal of neurosurgery 2009: 111(6): 1237-1247.

22. Lega B, Burke J, Jacobs J, Kahana MJ: Slow-theta-to-gamma phase-amplitude coupling in human hippocampus supports the formation of new episodic memories. Cereb Cortex 2014

23. Scoville W. B. Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1957: 20(1): 11-21.

24. Sendrowski K. Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. Pharmacological Reports 2013: 65(3): 555-565.

25. Wixted J. T, L. R. Squire, et al. (2014). Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. Proceedings of the National Academy of Sciences 111(26): 9621-9626.

26. Korkmaz Ö. Mahiroğlu A. Beyin, bellek ve öğrenme. Kastamonu Eğitim Dergisi 2007: 15(1): 93-104.

27. Uzbay T. Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri 2004: 3-11.

28. Ceylan Ö. O., B. Genç, et al. Yastığımızın Altındaki Fısıltılar. http://tip.baskent.edu.tr/kw/upload/600/dosyalar/cg/sempozyum/ogrsmpzsnm13/13.P13.pdf (15.04.2017)

29. Ming G.-l. Song H.. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. Neuron 2011: 70(4): 687-702.

30. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Science 1987: 237: 1154-1163.

31. Gönül A. Akdeniz S. F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002: 5: 51-56.

32. Greene L. Kaplan A. D. R. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. Current opinion in neurobiology 1995: 5(5): 579-587.

33. Zhao C, Teng E. M. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. Journal of Neuroscience 2006:26(1): 3-11

34. Taupin P. Gage F. H. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. Journal of neuroscience research 2002: 69(6): 745-749.

35. Ma D. K Jang, M.-H. . Nattapol Pow-Anpongkul, Richard A Flavell, Binfeng Lu, Guo-Li Ming, and Hongjun Song. Neuronal activity-induced gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis. Science (New York, NY) 2009: 323(5917): 1074-1077.

36. Wong E. H. Kemp.J. A. Sites for antagonism on the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex. Annual review of pharmacology and toxicology 1991:31(1): 401-425.

37. Marsden W. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2013:43: 168-184.

38. Deng W. Aimone J. B. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? Nature Reviews Neuroscience 2010: 11(5): 339-350.

39. Zhao C, Teng EM, Summers RG Jr, Ming GL, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. J. Neurosci 2006; 26:3–11.

40. Snyder J. S, Choe J. S. Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. Journal of Neuroscience 2009: 29(46): 14484-14495.

41. Ertekin C. Nöroloji'de Fizyapatoloji ve Tedavi. Birinci Baskı, Bilgehan Matbaası, İzmir: 1987:113-115.

42. Martin, J., Jessell T. Anatomy of the somatic sensory system. Principles of neural science, ed. ER Kandel, JH Schwartz & TM Jessell. Appleton & Lange 1991.

43. Kisvarday Z. F, Cowey A. Interlaminar and lateral excitatory amino acid connections in the striate cortex of monkey. Journal of Neuroscience 1989:9(2): 667-682.

44. Nawy S. Jahr.C. E. Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells. Nature 1990:346(6281): 269.

45. Sluka K, Dougherty P. Neural changes in acute arthritis in monkeys. III. Changes in substance P, calcitonin gene-related peptide and glutamate in the dorsal horn of the spinal cord. Brain research reviews 1992:17(1): 29-38.

46. Espósito M. S, Piatti V. C. Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. Journal of Neuroscience 2005: 25(44): 10074-10086.

47. Young A. B. Fagg G. E. Excitatory amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches. Trends in pharmacological sciences 1990: 11(3): 126-133.

48. Akbostancı M. C. Yiğit A. Eksisatör Amino Asitlerin Nörolojik Hastal Ikların Oluşumundaki Rolü. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 1993, 6 (3):57-64

49. Nicholls D. Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. Trends in pharmacological sciences 1990: 11(11): 462-468.

50. Randic M, Jiang M. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 1993: 13(12): 5228-5241.

51. Sagi Y, Tavor I. Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. Neuron 2012: 73(6): 1195-1203.

52. Monnerie H, Le Roux PD. Glutamate receptor agonist kainate enhances primary dendrite number and length from immature Mouse cortical neurons in vitro. J Neurosci Res 2006: 83: 944-956.

53. Liu X. Sandkühler G. J. Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage. Neuroscience letters 1995: 191(1): 43-46.

54. Iadarola M. J. Douglass.J. Differential activation of spinal cord dynorphin and enkephalin neurons during hyperalgesia: evidence using cDNA hybridization. Brain research 1988:455(2): 205-212.

55. Samad T. A. Moore K. A. Interleukin-1β-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 2001:410(6827): 471-475.

56. McCarson K. Krause E. J. E. NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception. Journal of Neuroscience 1994: 14(2): 712-720.

57. Ito M. Long-term depression. *Annual review of neuroscience* 1989: 12.1 85-102.

58. Bitiktaş S. İntro Hipokampal L- Tiroksin İnfüzyonunun, Sinaptik Plastisitenin Göstergeleri Üzerine Olan Etkisininmoleküler Ve Elektirofizyolojik Düzeyde İncelenmesi, Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 2014:17

59. Gündüz Z., Kumandaş S. Demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkileri. Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports 1992:10(4): 205-209.

60. Dong J, H. Yin. Congenital iodine deficiency and hypothyroidism impair LTP and decrease C-fos and C-jun expression in rat hippocampus. Neurotoxicology 2005:26(3): 417-426.

61. Sanford L. D. Suchecki D. Stress, arousal, and sleep. Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function, Springer: 2014: 379-410.

62. Chen J. T, Lu, D. H. Impaired longterm potentiation in cJun Nterminal kinase 2deficient mice. Journal of neurochemistry 2005:93(2): 463-473.

63. Jones S. A. Jolson D. M. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes. Molecular and cellular endocrinology 2003: 199(1): 49-60.

64. Osterweil D, K. Syndulko, et al. (1992). Cognitive Function in Non Demented Older Adults with Hypothyroidism. Journal of the American Geriatrics Society 40(4): 325-335.

65. Hackley S. A. An evaluation of the automaticity of sensory processing using event related potentials and brainstem reflexes. Psychophysiology 1993:30(5): 415-428.

66. Beckwith J. Prange J. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? Am J Psychiatry 1993: 1: 50.

67. Bergh J.J, Lin, H.-Y., Lansing L., Mohamed, S.N., Davis F. B, Mousa S., Davis P.J. Integrin αVβ3 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, 2864-2871.

68. Hermann P, Armant M., Brown E., Rubio M., Ishihara H., Ulrich, et al. The vitronectin receptor and its associated CD47 molecule mediates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes by interaction with soluble CD23. The Journal of cell biology 1999: 144, 767-775.

69. Wu X, Reddy D.S, Integrins as receptor targets for neurological disorders. Pharmacol Therapeut 2012:134, 68-81.

70. Cheng S.Y, Leonard J.L, Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocrine reviews 2010: 31, 139-170.

71. Yonkers M.A, Ribera A.B. Molecular components underlying nongenomic thyroid hormone signaling in embryonic zebrafish neurons. Neural development 2009: 4, 20.

72. Barbakadze T, Natsvlishvili N, Mikeladze D. Thyroid hormones differentially regulate phosphorylation of ERK and Akt via integrin alphavbeta3 receptor in undifferentiated and differentiated PC-12 cells. Cell Biochem Funct 2014: 32, 282-286

73. Davis P.J., Davis F.B.,. Nongenomic actions of thyroid hormone, Diseases of the Thyroid. Springer, 2003: 19-37.

74. Giese K.P, Mizuno K, The roles of protein kinases in learning and memory. Learn Mem 2013: 20, 540-552.

75. Brown T.C, Tran I.C, Backos D.S, Esteban J.A. NMDA receptor-dependent activation of the small GTPase Rab5 drives the removal of synaptic AMPA receptors during hippocampal LTD. Neuron 2005:45, 81-94.

76. Butler D. Science of dieting: slim pickings. Nature 2004:428, 252-254.

77. Gisabella B, Rowan M.J, Anwyl R. Mechanisms underlying the inhibition of long-term potentiation by preconditioning stimulation in the hippocampus in vitro. Neuroscience 2003:121, 297-305.

78. Huang Y.Y, Pittenger C., Kandel E.R. A form of long-lasting, learning-related synaptic plasticity in the hippocampus induced by heterosynaptic low-frequency pairing. P Natl Acad Sci USA 2004: 101, 859-864.

79. Krapivinsky G, Medina, I, Krapivinsky L, Gapon S, Clapham D. E. SynGAP-MUPP1-CaMKII synaptic complexes regulate p38 MAP kinase activity and NMDA receptor dependent synaptic AMPA receptor potentiation. Neuron 2004: 43, 563-574.

80. Li S.M, Tian X.J, Hartley D.M, Feig L. A. Distinct roles for Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) and Ras-GRF2 in the induction of long-term potentiation and long-term depression. Journal of Neuroscience 2006: 26, 1721-1729.

81. Saleshando G, O'Connor J.J. SB203580, the p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor blocks the inhibitory effect of beta-amyloid on long-term potentiation in the rat hippocampus. Neuroscience letters 2000: 288, 119-122.

82. Thomas G.M, Huganir R.L. Mapk cascade signalling and synaptic plasticity. Nature Reviews Neuroscience 2004: 5, 173-183.

83. Wang Q.W., Walsh D.M., Rowan M.J. Selkoe D.J, Anwyl R,. Block of long-term potentiation by naturally secreted and synthetic amyloid beta-peptide in hippocampal slices is mediated via activation of the kinases c-Jun N-terminal kinase, cyclin-dependent kinase 5, and p38 mitogen-activated protein kinase as well as metabotropic glutamate receptor type 5. Journal of Neuroscience 2004: 24, 3370-3378.

84. Zhu J. J, Qin Y, Zhao M.M, Van Aelst L, Malinow R. Ras and Rap control AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. Cell 2002: 110, 443-455.

85. Cummings J.A, Mulkey R.M, Nicoll R.A, Malenka R.C, Ca2+ signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. Neuron 1996: 16, 825-833.

86. Yang S.N, Tang Y.G, Zucker R.S, Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca2+] i elevation. J Neurophysiol 1999:81, 781-787.

87. Kessels H.W, Malinow R, Synaptic AMPA Receptor Plasticity and Behavior. Neuron 2009:61, 340-350.

88. Nayak A, Zastrow D.J, Lickteig R, Zahniser N.R., Browning M. D. Maintenance of late-phase LTP is accompanied by PKA-dependent increase in AMPA receptor synthesis. Nature 1998: 394, 680-683.

89. Beattie E.C, Carroll R.C, Yu X, Morishita W, Yasuda H, von Zastrow M, et al, Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. Nat Neurosci 2000: 3, 1291-1300.

90. Lee H. K. Synaptic plasticity and phosphorylation. Pharmacol Ther 2006: 112, 810-832

91. Trepanier C.H, Jackson M. F, MacDonald J.F. Regulation of NMDA receptors by the tyrosine kinase Fyn. FEBS J 2012: 279, 12-19.

92. Bienenstock E.L, Cooper L.N, Munro P. W. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. J Neurosci 1982: 2, 32-48.

93. Losi G, Garzon G, Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones. Neuroscience 2008: 151, 155-163.

94. Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and potentiated synaptic responses in the hippocampus. Life Sci 1980:27, 2385-2391.

95. Bashir Z. I, Collingridge G. L, An investigation of depotentiation of long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampus. Exp Brain Res 1994:100, 437-443.

96. Fujii S, Saito K, Miyakawa H., Ito K., Kato, H. Reversal of long-term potentiation (depotentiation) induced by tetanus stimulation of the input to CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. Brain Res 1991:555, 112-122.

97. Kemp N, McQueen J, Faulkes S, Bashir Z. I. Different forms of LTD in the CA1 region of the hippocampus: role of age and stimulus protocol. Eur J Neurosci 2000a: 12, 360-366.

98. Norris C. M, Korol D.L, Foster T.C. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. Journal of Neuroscience 1996:16, 5382-5392.

99. Staubli, U, Scafidi, J., 1997. Studies on long-term depression in area CA1 of the anesthetized and freely moving rat. J Neurosci 17, 4820-4828.

100. Wong, T.P, Howland, J.G., Robillard, J.M., Ge, Y., Yu, W., Titterness, A.K., Brebner, K., Liu, L., Weinberg, J., Christie, B.R., Phillips, A.G., Wang, Y.T., 2007. Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. Proc Natl Acad Sci U S A 104, 11471-11476.

101. Xu L, Holscher, C, Anwyl, R, Rowan, M.J. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. Proc Natl Acad Sci USA 1998: 95, 3204-3208.

102. Kemp N, McQueen J, Faulkes S, Bashir Z.I. Different forms of LTD in the CA1 region of the hippocampus: role of age and stimulus protocol. European Journal of Neuroscience 2000b: 12, 360-366.

103. Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni, Goglia, F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association 2008: 18, 239-253.

104. Mousa S.A, Yalcin M, Bharali D.J, Meng R, Tang H.Y, Lin, H.Y, Davis F.B, Davis P.J. Tetraiodothyroacetic acid and its nanoformulation inhibit thyroid hormone stimulation of non-small cell lung cancer cells in vitro and its growth in xenografts. Lung cancer 2012:76, 39-45.

105. Lameloise N, Siegrist-Kaiser, C, O'Connell M, Burger A. Differences between the effects of thyroxine and tetraiodothyroacetic acid on TSH suppression and cardiac hypertrophy. Eur J Endocrinol 2001:144, 145-154

106. Meng R, Tang H.Y, Westfall J, London D, Cao et al. Crosstalk between Integrin alpha v beta 3 and Estrogen Receptor-alpha Is Involved in Thyroid Hormone-Induced Proliferation in Human Lung Carcinoma Cells. PloS one 2011: 6.

107. Horn S, Kersseboom S, Mayerl S, Muller J, Groba C, et al. Tetrac Can Replace Thyroid Hormone During Brain Development in Mouse Mutants Deficient in the Thyroid Hormone Transporter Mct8. Endocrinology 2013:154, 968-979.

108. Abend S.L, Fang S.L, Alex S, Braverman L.E, Leonard J.L. Rapid alteration in circulating free thyroxine modulates pituitary type II 5' deiodinase and basal thyrotropin secretion in the rat. The Journal of clinical investigation 1991:88, 898-903.

109. Goumaz M.O, Kaiser C.A, Burger, A.G. Brain cortex reverse triiodothyronine (rT3) and triiodothyronine concentrations under steady state infusions of thyroxine and rT3. Endocrinology 1987:120, 1590-1596.

110. Kaplan M.M, Visser T.J. Yaskoski K.A, Leonard J.L, Characteristics of iodothyronine tyrosyl ring deiodination by rat cerebral cortical microsomes. Endocrinology 1983:112, 35-42.

EK 1. ETİK KURUL KARARI

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ETİK KURULUN ADRESİ: Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)

Tarih: 09.10.2013 **Toplantı Sayısı**: 10 **Karar No**:13/126

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu **09.10.2013** tarihinde **Prof. Dr. Harun ÜLGER**'in başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Harun ÜLGER	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Abdullah İNCİ	Prof. Dr.	Veteriner Fak.	
Özlem CANÖZ	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Prof. Dr. Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fak.	
Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fak.	Katılmadı
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fak.	
Gökçen Yuvalı ÇELİK	Doç. Dr.	Eczacılık Fak.	
Servet KESİM	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fak.	Katılmadı
Gökçen DİNÇ	Yrd. Doç. Dr.	DEKAM	
Serap ALTUNDAŞ EROĞLU	Av.	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Katılmadı
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Der. Başk.	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden **Prof. Dr. Cem SÜER** tarafından sunulan **"Doku düzeyinde oluşturulan tiroid hormon seviye değişikliklerinin hipokampal uzun dönemli güçlenme yanıtları üzerine olan etkisinin incelenmesi"** adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi

Tarih : 09.10.2013

Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Harun ÜLGER

İmzası

DOKU DÜZEYİNDE OLUŞTURULAN TİROİD HORMON SEVİYE DEĞİŞİKLİKLERİNİN HİPOKAMPAL SİNAPTİK PLASTİSİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%27	%27	%7	%
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	norosirurji.dergisi.org İnternet Kaynağı	%7
2	earsiv.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	%6
3	tip.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
4	www.burhanettinuludag.com.tr İnternet Kaynağı	%2
5	www.kocatepetipdergisi.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
6	www.egitimhane.com İnternet Kaynağı	%2
7	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%2
8	ftr.hku.edu.tr İnternet Kaynağı	%1

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zehra BOZKURT

Dogum Tarihi : 14/04/1985

E-mail : z.bozkurt@msn.com

Adres : Mevlâna Mah. Karasu Cad. 19 Mayıs Apt. Kat:9 No:51

Talas/KAYSERİ

Eğitim Bilgileri:

Lise : 1999-2001 Dörtyol Lisesi
2001-2002 Atatürk Kız Lisesi

Lisans : 2004-2008 Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

Yüksek Lisans : 2012-2017 Erciyes Üniversitesi Saglık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilimdalı

İş Deneyimleri :

Yıl	Kurum	Görev
2008-2009	Maraş Megapark Hastanesi	Hemşire
2009----	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Hemşire