

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPOTİROİDLİ SIÇANLARDA UZAMSAL ÖĞRENME
PERFORMANSINDA CİNSİYET
BAĞIMLI FARKLILIKLARIN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Nesrin YILDIZ**

**Danışman
Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

Yüksek Lisans Tezi

**KASIM 2014
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPOTİROİDİLİ SIÇANLARDA
UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINDA
CİNSİYET BAĞIMLI FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Nesrin YILDIZ**

**Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2013-4380 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**KASIM 2014
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Adı-Soyadı:Nesrin YILDIZ

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Hipotiroidli sıçanlarda uzamsal öğrenme performansında cinsiyet bağımlı faktörlerin araştırılması” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Nesrin YILDIZ

Danışman

Prof. Nurcan DURSUN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Nurcan Dursun danışmanlığında **Nesrin Yıldız** tarafından “**Hipotiroidli sıçanlarda uzamsal öğrenme performansında cinsiyet bağımlı faktörlerin araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... /.../ 2014

JÜRİ

İMZA

Danışman : **Prof. Dr. Nurcan DURSUN**
(Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : **Prof. Dr. Cem SÜER**
(Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : **Prof. Dr. Narin LİMAN**
(Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı)

ONAY

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

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

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle emeğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nurcan DURSUN'a, yardımını ve desteğini esirgemeyen, özellikle teşekkür etmek istediğim hocam Sayın Prof.Dr.Cem SÜER'e, çalışmalarımızda bize destek olan Soner BİTİKTAŞ, Arzu Dilek GÜLER, Hikmet Fırat ÖRNEK, Tunçar ŞAHAN, Kalender ÖZDOĞAN, Burak TAN ve Sinan HAMARAT'a yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarıma, deney hayvanlarının bakımında gösterdikleri emekler için DEKAM personeline, eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ve çok büyük anlayış gösteren eşim Hasan YILDIZ'a, moral kaynağım canım oğullarım Hanifi Göktuğ YILDIZ ve Mert Ali YILDIZ'a, bütün hayatım boyunca bana destek olan ve daima yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Nesrin YILDIZ

Kayseri, Kasım 2014

HİPOTİROİDLİ SIÇANLARDA UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINDA CİNSİYET BAĞIMLI FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Nesrin YILDIZ
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Yüksek Lisans Tezi, Kasım 2014
Danışman: Prof.Dr. Nurcan DURSUN

KISA ÖZET

Deneysel çalışmalar, yetişkin dönemde dentat girusta devam eden nöroenezin tiroid hormonlarının az ya da çok salgılanmasından etkilenebileceğini göstermektedir. Çalışmalar hayvan ve insanlarda uzamsal öğrenmenin cinsiyet farklılığı gösterdiğini bildirmektedir. Bu çalışma deneysel hipotiroidi geliştirilen sıçanlarda oluşan uzamsal öğrenme ve bellek bozukluklarında cinsiyetin etkisini araştırmıştır.

Çalışmamızda, propiltiourasil, erkek ve dişi sıçanlara 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde içme sularına 21 gün süre ile verilerek hipotiroidi oluşturulmuştur. Serum T4 düzeyleri hipotiroid ve kontrol grubu sıçanlardan alınan kan örneklerinde ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre hipotiroidili grupta serum T4 seviyeleri düşük bulunmuştur. Hipotiroidi gelişimi sonrasında, kaçma platformu içeren Morris su tankı içinde dört ardışık gün her günde 4 yüzdürme yaptırılarak öğrenme periyodu ve beşinci gün platform kaldırılıp 2 dakika olacak şekilde bir kez yüzdürülerek öğrenme ve bellek test edilmiştir.

Morris su tankı testinde, öğrenme performansı yüzme mesafesi olarak ifade edildiğinde, hipotiroidizmlili grupların platforma ulaşmak için daha uzun mesafeler katettiği, bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($P < 0,015$) bulunmuştur. Yüzme mesafeleri tüm erkek ve tüm dişi sıçanlar arasında farklılık göstermemiş olup hipotiroidi dişi - kontrol dişi yada hipotiroidi erkek- kontrol erkek arasında da farklılık göstermemiştir. Hipotiroidili gruplar kontrol grubundan daha yavaş hızlarda (yüzme hızı) platforma ulaşmıştır ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır. Tüm erkek ve tüm dişi sıçanlar yüzme hızları olarak karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmamıştır. Anksiyete düzeyi tigmotaksis oranı olarak ifade edildiğinde, erkek sıçanlara kıyasla dişi sıçanların daha anksiyeteli davrandıkları ve bu farklılığın anlamlı olduğu belirlenmiştir. Hipotiroidizmin bellek performansı üzerine olumsuz etkisi görülmüştür fakat tek varyanslı ANOVA testi ile analiz yapıldığında bellek performansı üzerine olan etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA testi yapıldığında ise dişi hipotiroidi sıçanlarla kontrol erkek sıçanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Bu çalışma hipotiroidizmin öğrenme performansını olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Gruplar arasındaki öğrenme farklılıkları oluşumunda anksiyete veya motor fonksiyon farklılıklarının etkisi yoktur. Hipotiroidinin bellek üzerine olumsuz etkisi bulunmuştur. Özellikle kontrol grubu erkeklerle kıyasla dişi hipotiroidi grubun bellek performansı etkilenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Hipotiroidizm; Sıçan; Öğrenme; Bellek; Morris su tankı.

THE EFFECT OF GENDER SPATIAL LEARNING PERFORMANCE OF HYPOTHYROID RATS

Nesrin YILDIZ

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences
Department of Physiology,
Master Thesis, December 2014
Supervisor: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

Experimental studies show that adult neurogenesis in dentat gyrus may be influenced by less or more thyroid hormone secretion. Studies report that spatial learning in animals and humans shows sex differences. The aim of this study was to investigate the sex differences on spatial learning and memory which occurs in hypothyroid rat model.

In our study, hypothyroid has been created for male and female rats by giving 0.2 mg/kg dose propylthiouracil in drinking water for 21 days. Serum T4 levels were measured in blood samples from hypothyroid and control groups. After the development of hypothyroid, learning period was tested by having the rats swim in Morris water tank including an escape platform for 4 times, on 4 consecutive days, and on the 5th day, learning and memory were tested having the rats swim once being maximum for 2 minutes after removal of the platform.

In Morris water maze test, we observed that groups with hypothyroid have taken longer distances before reach the platform while learning performance expressed as swimming distance and this difference is meaningful ($P < 0,015$). Swimming distances haven't show difference between all male and all female rats but have showed difference between hypothyroid female - control female or hypothyroid male - control male. Hypothyroid groups at a slower speed (swimming speed) than the control group reached the platform and this difference was also statistically significant. Compared with swimming speeds, there was no difference between all male and all female rats. When the anxiety level expressed as tigmotaxis rate it was determined that female rats behave more anxious than male rats and this difference is significant. Negative effect of hypothyroidism on memory performance was observed but when we analyzed with univariate ANOVA test it was found that the effect on memory performance was not statistically significant. But when one-way ANOVA test was performed, a significant difference has been found between hypothyroid female rats and control male rats.

This study revealed that hypothyroidism effects learning performance negatively. There is no effect of anxiety or motor function differences on learning differences between groups. Also the negative impact of hypothyroidism on the memory was observed. Especially the memory performance of the female hypothyroid group has affected compared to male control group.

Keywords: Hypothyroidism; Rat; Learning; Memory; Morris water maze.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 TİROİD HORMONU	3
2.1.1 Tiroid Bezi	3
2.1.2 Tiroid Hormonlarının Sentezi	4
2.1.3 Tiroid Hormonlarının Sentez Mekanizması	7
2.1.4 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması.....	8
2.1.5 Hipotiroidizm	9
2.1.6 Hipotiroidizmin Nedenleri	10
2.1.7 Hipotiroidizmin Belirtileri.....	11
2.1.8 Hipotiroidizmin Risk Faktörleri.....	11
2.2 HİPOKAMPÜS.....	12
2.2.1 Hipokampus Anatomisi.....	13
2.2.2 Hipokampusün Histolojik yapısı.....	14
2.2.3 Hipokampusün Nöronal Yapısı.....	15
2.2.4 Hipokampusün Nöronal Bağlantıları	17
2.2.5 Hipokampusün Fizyolojisi	19

2.2.6 Bellek İşlevindeki Rolü.....	20
2.2.7 Hipokampal Elektrofizyoloji.....	21
2.2.8 Tiroid hormonları ve Nöroenez.....	21
2.2.9 Nöroenezin Tiroid Hormonları Tarafından Kontrolü	23
2.3 ÖĞRENME VE BELLEK	25
2.3.1 2 Öğrenme ve Belleğinin Sınıflaması	25
2.3.2 Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Deney Hayvanları ve Gruplama.....	28
3.2 Hipotiroidi oluşturma	29
3.3 Serum T4 Düzeylerinin Ölçümü	29
3.4 Morris Su Tankı Uygulaması	29
3.5 İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4.BULGULAR	33
4.1 Hayvanların ağırlık değerleri	33
4.2 Serum T4 düzeyleri	33
4.3 Hipotiroidinin Kaçış Süresine Cinsiyete bağlı etkisi	33
4.4 Hipotiroidinin Yüzme Mesafesine Cinsiyete bağlı etkisi	33
4.5 Hipotiroidinin Yüzme Hızına Cinsiyete bağlı etkisi.....	34
4.6 Hipotiroidinin Tigmotaksis Davranışı Üzerine Etkisi.....	35
4.7 Hipotiroidinin Hedef Kadranda Bulunma Oranına Cinsiyete bağlı etkisi	36
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	38
6.KAYNAKLAR	39
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Tiroid Bezi	4
Şekil 2.2	Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü	4
Şekil 2.3	Tirozin, MIT, DIT, T3 ve T4'ün yapısı.....	5
Şekil 2.4	TSH Hormonun yolakları	7
Şekil 2.5	Tiroid hormon etki mekanizması.....	9
Şekil 2.6	İnsan beyinde hipokampusün yerleşimi.....	12
Şekil 2.7	Hipokampus ve ilişkili yapıların anatomik şematik görünümü	13
Şekil 2.8	Hipokampusün histolojik görünümü ve tabakaları.....	14
Şekil 2.9	Hipokampal formasyonun bağlantıları	16
Şekil 2.10	Hipokampusün Piramidal Nöronu	17
Şekil 2.11	Papez devresinin şematik görünümü	19
Şekil 2.12	Hipokampüste erişkin nörogenez	23
Şekil 2.13	Beyinde net belleğin oluşumu	27
Şekil 3.1	Morris Su Tankı.....	30
Şekil 3.2	Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.	31
Şekil 4.1	Morris Su Tankında Sıçanların Kaçış Süresinin Grafiği	32
Şekil 4.2	Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafiği	33
Şekil 4.3	Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Hızının Grafiği.....	34
Şekil 4.4	Morris Su Tankında Sıçanların Periferde Yüzme Oranının Grafiği	34
Şekil 4.5	Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafiksel Görünümü	35
Tablo 4.1	Sıçanların Vücut Ağırlık Değerleri.....	24
Tablo 4.2	Serum T4 düzeyleri.....	25
Tablo 4.3	Morris su tankında sıçanların kaçış süresi	33
Tablo 4.4	Morris su tankında yüzme mesafesinin değişimi.....	34
Tablo 4.5	Morris su tankında yüzme hızının değişimi.....	35
Tablo 4.6	Morris su tankında periferde yüzme oranı (Tigmotaksis).....	36
Tablo 4.7	Morris su tankında prop denemesinde hedef kadranda bulunma oranı....	37

KISALTMALAR

CA	: Cornu Ammonis
DG	: Dentat girus
EC	: Entorinal korteks
DIT	: Diiyodotirozin
MIT	: Monoiyodotirozin
T4	: Tetraiyodotironin, Tiroksin,
T3	: Triiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
MST	: Morris Su Tankı
NIS	: Sodyum(Na)/İyodür(I ⁻) Simport Sistemi
rT3	: Reverse T3
TSH	: Tiroid Sitimülan Hormon
VIP	: Vazointestinal Peptid
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfataz
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfataz
THR	: Tiroid Hormon Reseptörleri
HF	: Hipokampal Formasyon
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
CCK	: Kolesistokinin
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
CRF	: Kortikotropin-Releasing Hormon
NPY	: Nöropeptid Y
UEG	: Uzun Erimli Güçlenme
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
YAP	: Yerel Alan Potansiyeli
SGZ	: Subgranüler Zone
GCL	: Granül Hücre Tabakası
DGCs	: Dentat Granül Hücreleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipokampus, öğrenme ve bellekle ilgili olup limbik sistemin önemli bir parçasıdır (1). Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolide edilmesinde ve uzamsal yolakta kilit rol oynar. Yapılan son çalışmalar; hipokampusun bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılması aşamasında oldukça önemli rolü olduğu ve sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel bellek ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite gösterdiği doğrultusundadır. Hipokampus, diğer beyin bölgelerinden bilgiyi alır, yeni otobiyografik belleği şekillendirir, bu prosesler gerçekleştikten sonra piramidal CA1 hücreleri ile neokortekse geri gönderir (2). Piramidal hücreler olarak bilinen nöronları içeren hipokampusun CA1 hücreleri aracılığı ile beynin diğer kısımlarıyla haberleşmeyi sağlar (2).

Nörogenez, nöral kök/progenitor hücrelerin çoğalma ve varolan nöral ağlara katılan yeni nöronlara farklılaşma süreçleri olarak tanımlanır. Embriyonik dönemde, merkezi sinir sistemi, ektoderm tabakasının sinir tüpünün duvarlarından gelişir (nörilasyon). Gelişim, hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşması şeklinde 3 aşamada gerçekleşir. Hücre çoğalması, yeni hücrelerin üretilmesidir. Hücre göçü, yeni oluşturulan hücrelerin son varış yerlerine hareket etmesidir. Nöroblast denen birçok yavru hücre ventriküler bölgeden pia'ya doğru yayılım gösteren ince fiberlerle (radyal glial hücreler) birlikte ilerleyerek göç ederler. Yeni üretilmiş hücrelerin nöron görüntüsüne büründüğü ve nöron özelliklerini göstermeye başladığı aşama hücre farklılaşması aşamasıdır. İlk olarak nöron farklılaşması ardından astrosit ve sonrasında

da oligodendrosit farklılaşması meydana gelir. Nöronlar farklılaştığı zaman bağlantılarını da oluşturmaya başlarlar. Sonrasında yavaş yavaş işlevsel devreler kurarlar (3). Embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra nörogenez, büyük ölçüde lateral ventrikülün subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampüsün subgranüler bölgesi ile (SGZ) sınırlıdır (4). Nörogenez bu iki bölgede erişkin yaşam boyunca devam eder (5).

Erişkin nörogenezde, yeni nöral tabakaları oluşmaz, oluşmuş olan tabakalara yeni olgunlaşmış nöronlar eklenir (6). Hipokampüs, insanlar dahil çeşitli memeli türlerinde yetişkin dönemde yeni nöronlar yapma yeteneği gösteren birkaç beyin bölgesinden biridir (7, 8). Yeni doğan nöronlar, dentat girusun subgranüler bölgesinde (SGZ) yer alan progenitörlerden türer, bunlar granül hücre tabakasına göç eder, gelen afferentleri alarak ve fonksiyonel efferentleri dağıtarak var olan devre ile birleşirler (9). Yetişkin hipokampüste, yeni doğan nöronların üretimi hipokampal fonksiyonda önemli bir rol oynar (10, 11). Çeşitli çalışmalar, hipokampal bağımlı öğrenme ve bellekte hipokampal nörogenezin rolü olduğuna işaret etmektedir (12, 13). Yeni nöronların bellek kapasitesini arttırdığı (14), anılar arasındaki karışıklığı azalttığı (15) veya zamanla anılara yeni bilgiler eklediği (16) bildirilmişse de bazı çalışmaların bulguları bu fikri desteklememektedir (17).

Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının fizyolojik fonksiyonu gelişimin belirli aşamalarında farklılaşma ve olgunlaşma programlarını başlatan bir zamanlama sinyali sağlamaktır. Tiroksin ve T3'ün en önemli hedef organlarından biri gelişmekte olan beyin dokusudur. Tiroid hormonları beyin gelişimi süresince, miyelinizasyon, nöral ve glial hücre farklılaşması, nöronal göç, sinaptogenesis gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler. Hipokampüsteki tiroid hormonları yetişkin nörogenezden sorumlu olabilir (18-22). Tiroid hormonu yoksunluğu dentat girus hücre sayısını azaltırken anormal nöronal göçe ve olgunlaşmaya sebep olur (20, 21). T3 nükleer reseptör eksikliği veya mutasyonu erişkin hipokampal yapıyı ve hipokampüs bağımlı davranışı değiştirir (19, 22). THRα eksik farelerde bozulmuş nörogenezle ilgili davranış değişiklikleri ve bilişsel kusurlar bildirilmiştir (23). Hafıza bozukluğu ve uzamsal öğrenme genetik olarak hipotiroid hyt/hyt farelerde ve doğuştan hipotiroid hayvanlarda belirlenmiştir. Tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerinin öğrenme ve hafızayı etkilediği bilinmektedir (24). T3 uygulanmış sıçanlar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında uzamsal bir görevi

öğrenme görevinde kötü performans gösterdiler ve bu bulgu tiroid hormonlarının genomik olmayan (nongenomik) etkileri ile açıklandı (25). Sinir sistemi gelişimi süresince, tiroid hormonu nöronal ve glial progenitörler üzerinde onların çoğalmalarını, canlı kalmalarını ve farklılaşmalarını düzenleyerek kayda değer etkiler ortaya koyar (25). Beyin gelişiminin kritik safhası süresince tiroid hormonu eksikliği, ciddi bilişsel ve nörolojik bozukluklara katkı yapan köklü ve sıklıkla geri dönüşümsüz morfolojik kusurlar ile ilişkilidir (25). Tiroid hormonunun gelişimsel etkilerinin çok iyi anlaşılmasına rağmen, yetişkin beyni üzerine etkisi diğerlerine oranla anlaşılammıştır (25, 26). Yetişkinlik döneminde risk taşıyan tiroid hormon düzeyleri, öğrenme, hafıza, ruhsal durum ile kuvvetli bir şekilde bağlantılı olan hipokampus gibi beyin bölgelerinde morfolojik değişikliklerin oluşumuna sebep olabilir (27).

Öğrenme sırasında meydana gelen uzun erimli güçlenme (UEG) hipokampal döngüdeki değişikliklerin bir modeli olup, öğrenme değildir (28). UEG iki sinir hücresi arasındaki bağların uzun süreli olarak güçlendirilmesidir. Yaşayan hücrelerde UEG doğal olarak meydana gelir ve protein kinazlar, fosfotazlar, gen ekspirasyonu ve yüksek sinaptik plastisitede büyük ölçüde rol oynar (29, 30). Moleküler bir yol olan UEG sinaptik olayların gelişmesi için biyokimyasal mekanizmaları başlatır. UEG'nin anahtarı olan NMDA reseptörleri post sinaptik hücre membranlarında oluşup glutamat nörotransmitterlerini bağlar. NMDA reseptörleri hücre membranında ki küçük kanallar olup Ca iyonlarının nöron içerisine girişini kontrol ederler. Hipokampusün ön bölgesinde östradiolü konsantre eden nöronların saptanması, sıçan beyninde hipokampusün uyarılması sonucunda ovulasyonda inhibisyonun oluşması, forniks kesildiğinde ACTH salımının bozulması; hipokampusün endokrin fonksiyonlarının da üzerinde durulmasına neden olmuştur (29).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda spasial öğrenme performansının erkeklerde dişilerden daha iyi olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber tek günlük Water Maze çalışmalarında proöstrus fazında dişi sıçanların proöstrus olmayan dişi sıçanlardan daha iyi performans gösterdiği (Warren and Juraska, 1997; Berry et all.; 1997), yine proöstrus fazında ve ekzojen östrojen verilen sıçanların ip uçla öğrenme değerlerinde daha başarılı olduğu bildirilir.

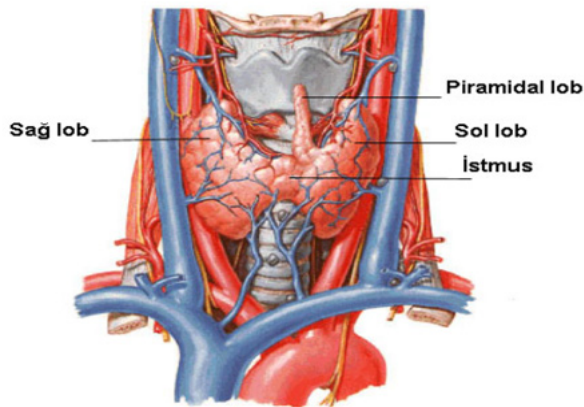
Bu çalışmanın amacı, deneysel hipotiroidi geliştirilen yetişkin erkek ve dişi sıçanlarda oluşan uzamsal öğrenme ve bellek bozukluklarında cinsiyetin ne derecede etkili olduğu Morris su tankı testi ile ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

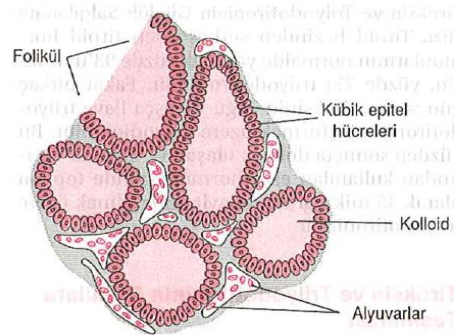
2.1. TİROİD HORMONU

2.1.1 Tiroid Bezi

Ortalama 20-30 gr ağırlığında olan tiroid bezi, boynun ön, orta kısmında yer alan hormon salgılayan bir organdır. Tiroid bezi boyunda orta hattın sağında ve solunda iki lob, bu lobları birleştiren ortadaki istmus adı verilen parça ve % 70-80 oranında bulunan piramidal lob adı verilen bir küçük lobdan oluşur. Kan damarlarınca zengin olan tiroid bezi, fetal yaşamın erken dönemlerinde işlevsel hale gelir (bu durum beyin hücrelerinin gelişimi üzerine olan etkileri ile uyumludur). Birim zaman içinde ve bir gram doku ağırlığı için bezden akan kan miktarı, vücuttaki diğer bütün dokulardan fazladır (4-6 ml/gram/dakika). Tiroid bezinin içinde, her biri proteinden zengin bir yapıyı ileri derecede özelleşmiş hücrelerin çevrelediği, kapalı kürelerden oluşan çok sayıda follikül bulunur (31).



Şekil 2.1 Tiroid Bezi

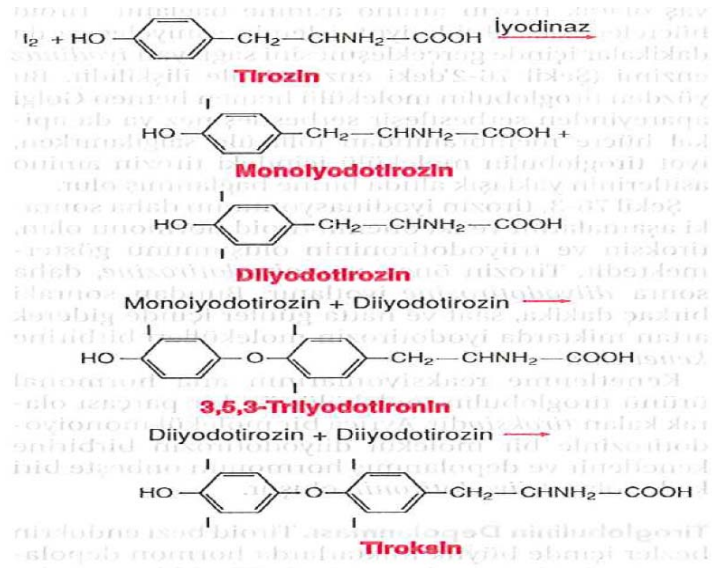


Şekil 2.2 Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü

2.1.2 Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonları tirozin amino asidinin iyotlanmış türevleridir. Follikül hücreleri, tiroid hormonu sentezi ve salgısının hemen her fazına katkıda bulunur. Sentez dolaşımdaki iyodun folliküler hücrenin plazma membranından sodyumla zıt taşınmasıyla başlar (32). İyot follikül hücresinin içine bir kez girince, büyük hacimli iyot molekülü hücreler arası sıvıya tekrar difüze olamaz, bu durum iyodür tutulması olarak bilinir. Yakalanan negatif yüklü iyot iyonları (iyodür), follikül hücresinin apikal kenarından elektriksel ve konsantrasyon yönüne uygun olarak kolloide difüze olur. Apikal kısımda iyodür-klorür antiport sistemi (pendrin) iyodürü kolloide gönderirken, kolloide bulunan klorürü ise kolloid hücresine taşır. İyodür kolloide geçer geçmez tiroid peroksidaz enzimi ile iyot formuna (I^0) dönüşür (33, 34). Bu enzim hidrojen peroksit ile çalışır. Hücrenin apikal zarına gömülü veya tutulmuş halde bulunur.

Tiroid hormonu sentezi için gereken bir diğer molekül tiroglobülinidir. Tiroglobülin için gerekli olan aminoasitler kandan alınır, granüler endoplazmik retikulumda ve golgi de tiroglobülin sentezlenir. Tiroglobulinin kendisi bir glikoproteindir (35). Normal şartlarda iyot hiçbir enzime ihtiyaç duymadan tiroglobülin yapısındaki aminoasitlere bağlanır, ancak bu bağlanma çok yavaştır. Tiroid peroksidaz enzimi bu olayı hızlandırır. Tek bir adet iyot eklenmiş tirozin, monoiyodotirozin (MIT) olarak adlandırılır; iki iyot eklenmiş ise ürün, diiyodotirozin (DIT)'dir. İki adet DIT molekülü birleşirse tetraiyodotironin (T4), bir MIT bir DIT ile birleşirse triiyodotironin (T3) olarak isimlendirilir. Bu birleşmeye eşleşme (eşleşme=coupling) denir. Kolloid içerisinde tiroglobulin üzerinde tiroid hormonları sentezlenmiş olarak bekler. Kolloide bekleyen tiroglobulin hücrenin apikal membranından sitoplazmasına reseptör aracılı endositozla (veziküller halinde) alınır. Buradaki reseptör megalin denilen bir proteindir. Hücre içerisinde bulunan lizozomlar veziküllerle birleşir, tiroglobulin üzerindeki MIT, DIT, T3 ve T4'ü ayırır. T3 ve T4 bazal kısımdan kana geçer. Sitoplazmada kalan MIT ve DIT'ten deiyodinaz enzimi ile iyotlar ayrılır. İyotlar tekrar hormon sentezinde kullanılır. Deiyodinaz enzim yetersizliğinde ya da aktivitesindeki bir azalma durumunda kişilerde bir iyot eksikliği oluşur. Tiroglobulinin kendisi ise proteazlar tarafından sindirilir.



Şekil 2.3 Tirozin, MIT, DIT, T3 ve T4'ün yapısı

Tiroid peroksidaz enzimi iyodürün iyoda dönüşmesi (peroksidasyon olayı), iyodun tirozin aminoasitlerine bağlanması (organifikasyon), MIT+DIT, DIT+DIT ile birleşmesinde (kenetlenme ya da coupling) rol oynar. Tiroid peroksidaz enzimi yokluğunda tiroid hormon sentezi oluşmaz. Kişiye tiroid peroksidaz enzimi bloke edecek ilaç verilmesi ile kolloiddeki hormon depoları tükenmeye başlayınca (1,5-2 ay sonra) hipotiroidi bulguları kendisini gösterir. Sentez için iyot gerekmektedir. Alınması gereken miktar haftalık 1 mg, yıllık 50 mg kadardır. Eğer kişi alınması gerekenden fazla miktarda iyot alırsa (günde 2 mg) bu fazla miktardaki iyot, tiroid hormon sentezini baskılar. Fazla iyot NADPH oksidaz enzim aktivitesi, Sodyum(Na)/İyodür(I⁻) Simport Sistemi (NIS)'ni, tiroid peroksidazı baskılayarak ve endositozu engelleyerek gerçekleştirir. Dolayısıyla her basamakta tiroid hormon yapımını durdurur, bütün basamaklar durduğu için tiroid bezinin kanlanması da azalır. Buna Wolff-Chaikoff etkisi denir. Sodyum(Na)/İyodür(I⁻) Simport Sistemi (NIS) follikül hücrenin bazal membranında bulunur. Tükürük, mide, lakrimal, meme bezleri, koroid pleksus, gözdeki silliyar cisim ve plasentada da bulunur. Follikül hücrelerindeki NIS tiroid stimulan hormon (TSH) bağımlı iken yukarıdaki bölgelerde bulunan kanallar TSH'dan bağımsız çalışır.

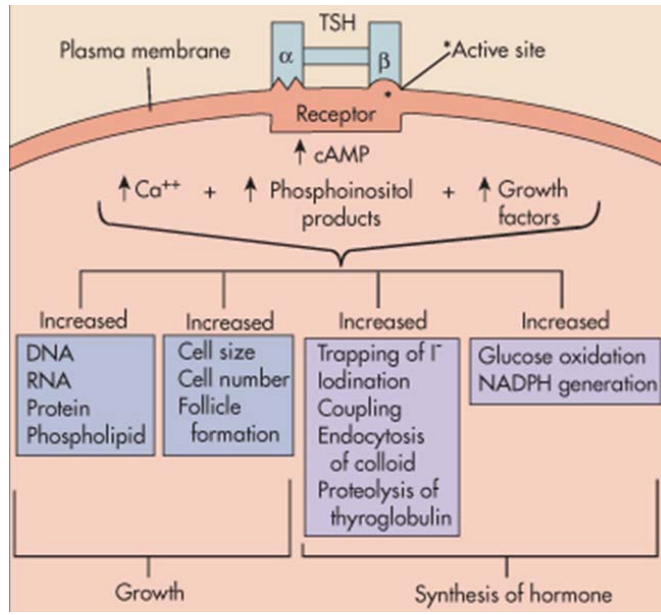
T3 ve T4 temel tiroid hormonlarıdır. Tiroid bezinden salgılanan hormonların %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Coupling (Eşleşme) reaksiyonlarının ana hormon ürünü tiroksin (T4) dir. Çok az miktarda reverse T3 (rT3) kana karışabilir. rT3'ün herhangi bir fizyolojik etkisi yoktur.

Dolaşımdaki T4'ün %100'ü tiroid bezinden salgılanır. T3'ün ise %25'i tiroid bezinden salgılanır. Kalan %75'i ise periferde T4'den T3'e dönüşür. T4'ün yarılanma ömrü 6-7 gün, T3'ün yarılanma ömrü ise 1 gündür. T4, T3 için depo görevi görür. Asıl etkin fonksiyon gösteren ve güçlü olan T3 hormonudur. T4 ve T3'ün yarı ömürlerinin farklı olmasının sebebi bağlandıkları proteinin farklılığındandır. Kana geçen T3 ve T4 karaciğerde yapılan çeşitli plazma proteinleriyle hızla birleşir. Temel olarak T4, tiroksin bağlayıcı globulin ile (TBG), az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ile bağlanır. T3 ise majör olarak albumin ile bağlanır (%53).

Tiroksin bağlayıcı globulin hormonları çok güçlü bağlar. T4'ün yarı ömrü majör olarak TBG'ye bağlandığı için fazladır. T3'ün ise albumine bağlanması zayıftır. T4 ve T3'ün birbirinden etkilerinin farklı olmasının bir diğer sebebi yine proteinlerle ilgilidir. Bu hormonlar hücreye girdiklerinde hücre içi proteinlere bağlanırlar ve T4, T3'ten daha yüksek affinite ile proteinlere bağlanır. T3 daha kolay serbestlenip işlev görebilir (36). TBG, kanda tiroksin bağlayan proteindir. Eğer kanda TBG miktarı artarsa bağlı olan hormon miktarı da artar. Aynı şekilde düşmesi durumunda da bağlı hormon miktarı azalır, serbest hormon miktarı artar. Vücutta asıl etki gösteren hormon serbest hormondur. Böbrek üstü bezlerinden salgılanan glukokortikoidler, androjenler ile karaciğer hasarı ve bazı ilaçlar TBG miktarını azaltır.

2.1.3 Tiroid Hormonlarının Sentez Mekanizması

TSH, follikül hücresinin bazal membranında kendine ait resöptörüne bağlanır. Bu resöptörün bir α ve bir β reseptörü vardır. β kısmı TSH'ya spesifiktir. α reseptörü ise başka hormonlar tarafından uyarılabilir (LH, FSH, hCG- α gibi).



Şekil 2.4 TSH hormonun yolakları.

(<http://www.studyblue.com/notes/note/n/endocrinology/deck/6326465> adresinden alınmıştır.)

Hipofizden salınan TSH, follikül üzerindeki reseptörüne bağlandıktan sonra hücrelerde iki tür cevap oluşur.

1.Bezin büyümesi, follikül hücrelerinin hipertirofiye uğraması; bu olayları DNA, RNA, protein, fosfolipit aktivitesini arttırarak yapar. TSH'ın bezi fazla uyararak aşırı büyümesine neden olması ile Guatr hastalığı meydana gelir.

2.Hormon sentezini arttırmak; sentezin tüm basamaklarını uyarır ve hızlandırır (İyodun tutulması, tiroglobulin sentezi vs.).

TSH reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içerisinde cAMP yapımı artar. TSH hormonu dışında bazı ilaçlar, hormonlar, moleküller ve fiziki koşullarda tiroid hormon salgısını etkiler. Adrenalin ve vazointestinal peptid (VIP), cAMP yapımını arttırarak tiroid hormon yapımını arttırır. Asetilkolin (Ach) cGMP'yi arttırarak tiroid hormon yapımını inhibe eder. Lityum, manide kullanılan bir ilaçtır. Lityum tiroid içine iyot alımını arttırır, tiroiden hormon salgısını azaltır, tiroksinin periferale deiyodinizasyonunu azaltır. Dolayısıyla uzun süre lityum kullanan hastalarda hipotiroidi gelişme riski yüksektir (37).

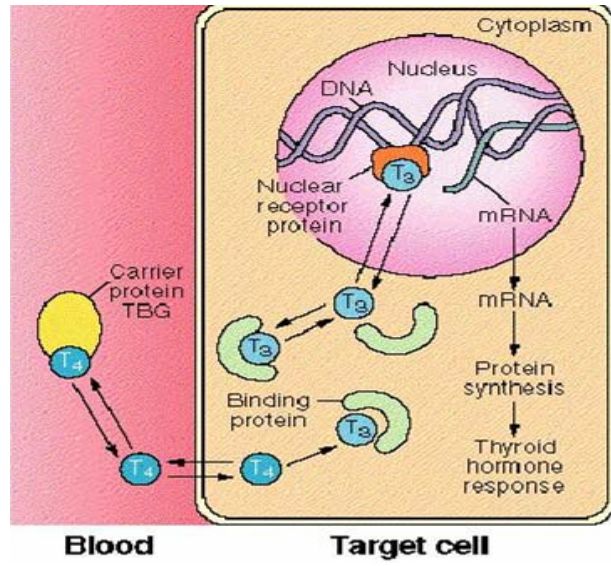
Propiltiourasil, metimazol, karbimazol gibi maddeler tiroid peroksidaz enzimini inhibe eder. Propiltiourasil ayrıca periferde T4'ten T3'e dönüşümünü bloke eder. Hipertiroidi hastalarında kullanılarak hormon miktarı azaltılır.

Tiyosiyanat, perklorat, perteknatat ve nitrat ise NIS sistemi için iyotla yarışa girer ve iyot alımını engeller. Karadeniz bölgesindeki gıdalarda (kara lahana) bu maddeler çok bulunur. Hormon sentezlenemediği için bölgede guatr görülür. Guatra sebep olan maddelere guatojenik maddeler denir.

2.1.4 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonunun reseptörleri vücut hücrelerinin çoğunun çekirdeklerinde bulunur. Reseptörlerinin yaygın dağılımı nedeni ile T3 ve T4'ün etkileri pek çok doku ve organı etkiler. İnsanda tiroid hormonu reseptörlerinin 4 farklı alt tipi vardır, bunlar TR- α 1, TR- α 2, TR- β 1 ve TR- β 2 dir. 3 tanesi gerçekte tiroid hormonunu bağlar (TR- α 1, TR- β 1, TR- β 2). Reseptör bağlama alanlarının çoğu T3 tarafından işgal edilir. Çünkü T4'ün çoğu hücreye girdiğinde iyodunu kaybederek T3'e dönüşür. Tiroid hormonu reseptörleri (THR), steroidler, vitamin D3, retinoik asit, prostaglandinler, terpenler, farnesoids ve yağ asitleri gibi maddelerin de reseptörünü içeren, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir. THR ligand modülasyonlu bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görürler. THR'leri T3'ü T4'e göre 10 kat daha fazla bağlama eğilimindedir ve ligand bağlandıktan sonra, gen ifadenmesini ya aktive eder ya da baskırlar (32).

Nükleer THR'leri üzerinden gen ifadenmesinin değişmesi ile ortaya çıkan bu etkiler tiroid hormonlarının klasik genomik etkileridir. Buna karşın, tiroid hormonlarının genomik olmayan etkileri hızlı bir şekilde gerçekleşir ve transkripsiyonun ve protein sentezinin inhibisyonu tarafından etkilenmez.



Şekil 2.5 Tiroid hormon etki mekanizması

(http://www.nbs.csudh.edu/chemistry/faculty/nsturm/che452/19_Thyroid15.htm)

2.1.5 Hipotiroidizm

Hipotiroidizm en basit açıklaması ile troid bezlerinin işlevleri gereği üretmesi gereken hormonları az üretmeleri ya da hiç üretememeleri olarak tanımlanabilir. Bu durumun tam tersi olan hipertiroidizme göre daha az rastlanır (38). Kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaşlanma ile daha sık karşımıza çıkar (39). Hipotiroidizm vücudumuzdaki kimyasal reaksiyonların normal dengesini bozar. Erken aşamalarında genelde pek belirti göstermez. Bebeklik ve çocukluk döneminde, büyüme ve gelişmenin yavaşlamasına yol açar. Erişkinlerde ortaya çıkarsa, metabolizmanın yavaşlamasına, ciltte ve kasta glikozaminoglikan birikimi sonucu ödem oluşmasına neden olur. Belirtilerin ortaya çıkması yıllar sonra olur ve mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi edilmeyen hipotiroidizm zaman içinde obezite, eklem ağrısı, kısırlık ve kalp hastalığı gibi bir dizi sağlık sorununa yol açabilir (40).

Dünyanın birçok bölgesinde yapılan çalışmalar sonucu doğumsal hipotiroidinin görülme oranı 4000 doğumda 1'dir. Erişkinlerde, kadınlarda görülme sıklığı, erkeklere göre biraz daha fazladır. Bu oran kadınlarda %2, erkeklerde %0.2 dolayındadır. Kadınlarda 55-60 yaşlarında görülme ihtimali artar (41). Bu belirtiler hipotiroidiye özgü değildir. Hipotiroidisi olan birçok kişide bu belirtilerin hepsi olmayabilir şiddeti ise değişkendir. Basit bir kan testi hastalığın erken teşhisini sağlamaktadır (39).

2.1.6 Hipotiroidizmin Nedenleri

Hipotiroidi nedenlerinin başında, vücudun kendi kendine zarar vermesiyle oluşan Hashimoto hastalığı gelir (41). Bu hastalıkta vücut, tiroid bezini tahrip eder. Hashimoto tiroiditinde bağışıklık sistemi tiroid bezini bir tehdit olarak görür ve ona saldırır. Bağışıklık sistemi saldırıları sonrası zarar gören tiroid bezi yeterli hormon üretemeyerek hipotiroidizme sebep olur (39). Bunun sonucunda da tiroid bezinin çalışması yetersizleşir. Bu ve bunun gibi birçok hastalık sonucu tiroid hormonlarının yapımı azalır. Hipotiroidinin ortaya çıkış şekli de sıklıkla böyledir. Az bir vakada ise tiroid hormonları normal olarak üretilse de bu hormonlar vücut tarafından kullanılamaz. Bu durumun sebebi olarak ise genetik bozukluklar ön plana çıkmıştır (41).

Tiroid bezinin iltihaplanması ve tiroid bezi ameliyatları hipotiroidinin nedenleri arasındadır. Ameliyat sırasında tiroid bezinin bir kısmının ya da tamamen çıkarılması sonucu tiroid bezinden hormon salgılanması azalır ya da durur. Bu yüzden ameliyat sırasında çıkarılan tiroid bezi hacmi önemlidir. Ayrıca bazı bebekler tiroid bezleri olmadan doğarlar. Tehlikeli bir durumdur (41). İyot eksikliği ve radyoaktif iyot tedavisi almış kişilerde hipotiroidi gelişebilir. Radyoaktif iyot verilince tiroid bezi hasar görür ve hormon salgılanması azalır (39). Ayrıca kara lahana gibi iyotun kullanılmasını engelleyen bazı besinlerin çok fazla tüketilmesi tiroid bezinin yeterince çalışmasını engeller. Bunun dışında lityum ve amiodaron gibi bazı ilaçlar hipotiroidiye neden olabilir (38). Tiroid bezinin yeterince çalışmaması sadece buradan kaynaklanmaz. Ayrıca hipofiz bezinin tiroid uyarıcı hormon salgılamaması hipotiroidiye neden olur (41).

Özetle Hipotiroidizm nedenleri olarak aşağıda sıralanan maddeleri sıralayabiliriz.

- Otoimmün bozukluklar (Hashimoto tiroiditi)
- Tiroid bezinin ameliyatla alınması
- Radyoaktif iyot tedavisi
- İyot eksikliği
- Hipotalamo-hipofizer yetersizlik sonucu TRF veya TSH hormonları eksikliği (sekonder hipotiroidizm örn. Sheehan sendromu)

2.1.7 Hipotiroidizmin Belirtileri

Belirtilerden biri miksedema komasıdır. Hayati önem arzeden bir durumdur. Çok sık karşılaşılmasa da uzun süren hipotiroidi vakalarında görülebilir. Hasta, soğuğa oldukça duyarlı hale gelir. Bilinç kaybı bu durumda görülen diğer bir belirtidir. Miksedema komasında acil müdahale şarttır (39,41). Şiddetli hipotiroidi sonucu ortaya çıkan diğer bir belirti ise bebeklerde görülen boy kısalığı ve zeka geriliğidir. Bu duruma kretinizm denir. Bu durumda çocuğun karnı şiş bir haldedir. Ağızdan sürekli salya akar. Omuzlar geriye doğru durur. Bebek bu noktaya gelmeden önce hipotiroidi olduğunun belirlenmesi gerekir. Doğumdan sonra yapılan kan testleri ile farkedilir ve kretinizm engellenir (41).

Erişkinlerde ise beyin fonksiyonları yavaşlar, vücut ısısı düşmeye başlar. Nabız yavaşlar, hasta soğuğu çok fazla hisseder. Deri ve saçlar mat ve kuru görünümündedir. Vücut metabolizması yavaşlamıştır. Hasta, fiziksel ve zihinsel olarak yorgundur. Cinsel istek azalmıştır (41).

2.1.8 Hipotiroidizmde Risk Faktörleri

Sıklıkla orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Fakat diğer yaşlarda ve erkeklerde de görülür. Ailede herhangi bir tiroid bezi hastalığı olanlarda hipotiroidi gelişme riski daha fazladır. Şeker hastaları, romatoid artriti ya da kansızlığı olanlarda risk biraz artmıştır. Ayrıca yeterince iyot almayan, iyottan fakir besinlerle beslenenler veya iyodu vücutta kullanamayan kişilerde hipotiroidi gelişme ihtimali fazladır. Kadınlarda 60 yaşından sonra risk artmıştır. Ayrıca kolesterolü yüksek olanlarda, adet düzensizliği olan kişilerde hipotiroidi riski fazladır. Hamilelerde görülme ihtimali biraz daha çoktur. Kanserli kişilerde boyun bölgesine ışın tedavisi uygulanması sonucu da gelişebilir.

Hipotiroidi olan bir çocuğunuz varsa, sonraki çocuklarında bu şekilde doğma olasılığı yaklaşık %20'dir. Akraba evlilikleri bu konuda oldukça önem arzeder. Çünkü genetik geçiş gösteren bir hastalıktır (39, 41).

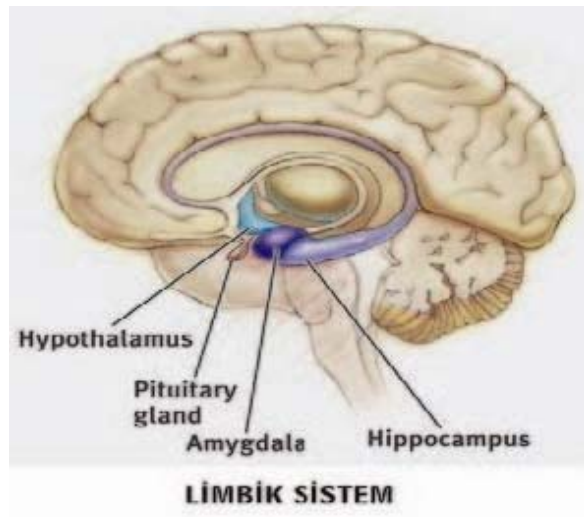
2.2 HİPOKAMPÜS

Hipokampus beynin mediyal temporal lobunda, korteksin ucunda yer alan, limbik sisteme ait bir yapıdır. Kıvrımlı yapıda olup anatomik olarak bir deniz atını andırırlar. Hemen her türlü duyusal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma v.s.) küçük bir alan dahi olsa, hipokampusu aktive eder. İnsanlar ve diğer memelilerde, beynin içinde her iki yanında simetrik olarak yer alan iki hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Hipokampus, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Böylece gelen duyusal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinde geçiren ek bir kanal rolü oynar (42,1).

2.2.1. Hipokampus Anatomisi

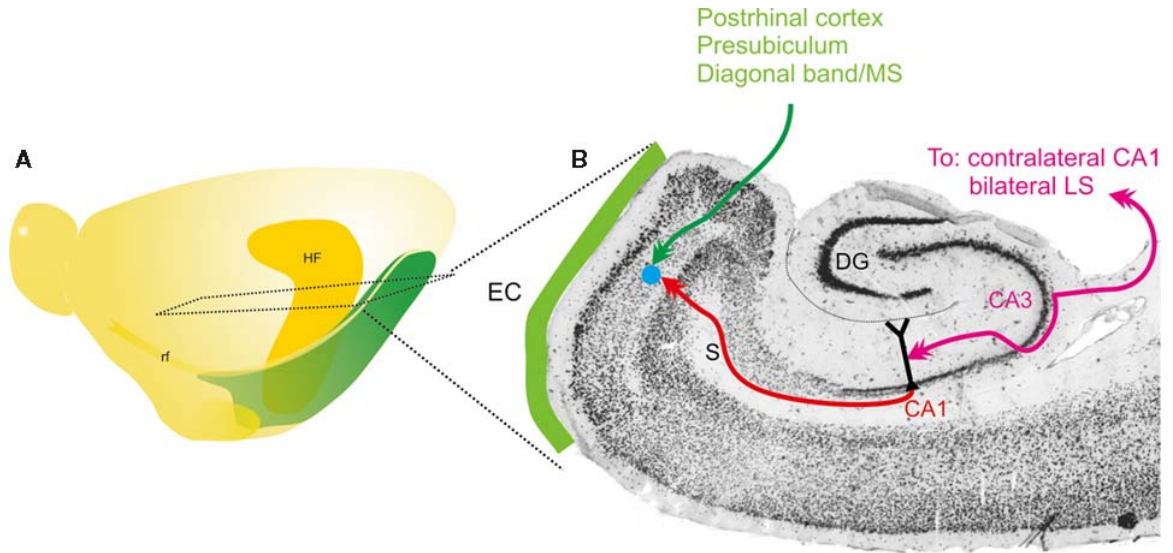
Temporal lobun bir parçası olup, kısa süreli belleğin şekillenmesinde gereklidir (19). Anatomik olarak hipokampus, temporal korteksin medial bölgesinin lateral ventrikülün alt boynuzunun ventral yüzeyini oluşturmak üzere yukarı ve içeri doğru kıvrılan ve insanda 5–8 cm uzunluğunda gri cevher kitlesidir. Ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü konkav şekilli olup deniz atına benzerliğinden ötürü hipokampus adını almış olmakla birlikte dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı da bir zamanlar Cornu Ammonis adı ile de anılmıştır (42).

Korteks kısmı ventrikulus lateralis'in *cornuinferius*' unun tabanında yer alır, alt mediale doğru *subiculum* ve *gyrusparahippocampalis* ile devam eder (42).



Şekil 2.6. İnsan beyninde hipokampusün yerleşimi (42)

Hipokampus bütünüyle yapısal olarak adını verdiği formasyonun sınırları içinde bulunmaktadır. Hipokampal formasyon terimi; birbirinden farklı altı ayrı anatomik bölgeyi kapsamaktadır. Bu bölgeler; *gyrusdentatus*, *cornuammonis* (1, 2, 3. alanları (CA1,CA2,CA3) ve hilus (CA4)) ile asıl hipokampus (*hippocampusproper*), *subiculum*, *presubiculum*, *parasubiculum* ve *enthorhinal* korteksten oluşur. Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak ifade edilir, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara ayrılmıştır. CA3 ve CA2 alanları geniş hücreli regioinferior' a, CA1 alanı ise regiosüperior'a uzanmaktadır. CA2 alanı; CA3 ve CA1 alanları arasına yerleşmiş dar bir bölge olup CA3 alanı gibi büyük gövdeli hücrelere sahip, CA1 alanındaki hücreler gibi mossy lif girdilerinden yoksundur (1). Şekil 2, Hipokampusu ve yakın ilişkili olduğu yapıları göstermektedir.



Şekil 2.7. Hipokampus ve ilişkili yapıların anatomik şematik görünümü.

(A) Şematik çizim, sıçan beyin sol hemisferinin konumunu ve hipokampal formasyonun (HF) ve entorinal korteksin uzantısını göstermektedir. Ayrıca yatay kesit seviyesi de B'de görülmektedir. (B) Sıçan hemisferinin yatay kesitinde entorinal kortekse postrinal korteksten, presubikulumdan ve yeşille gösterilen diagonal band/medyal septumdan gelen bazı önemli girdiler resimlenmiştir. Pembe ile şematize edilen kısımda CA3'den CA1'e iki yönlü bağlantı ve lateral septum görülmektedir. Kırmızı ok ise CA1'den entorinal kortekse doğru ipsilateral projeksiyonu gösterir. (Resim http://c431376.r76.cf2.rackcdn.com/435/fnana-03-001/image_m/fnana-03-001-g001.jpg adresinden alınmıştır).

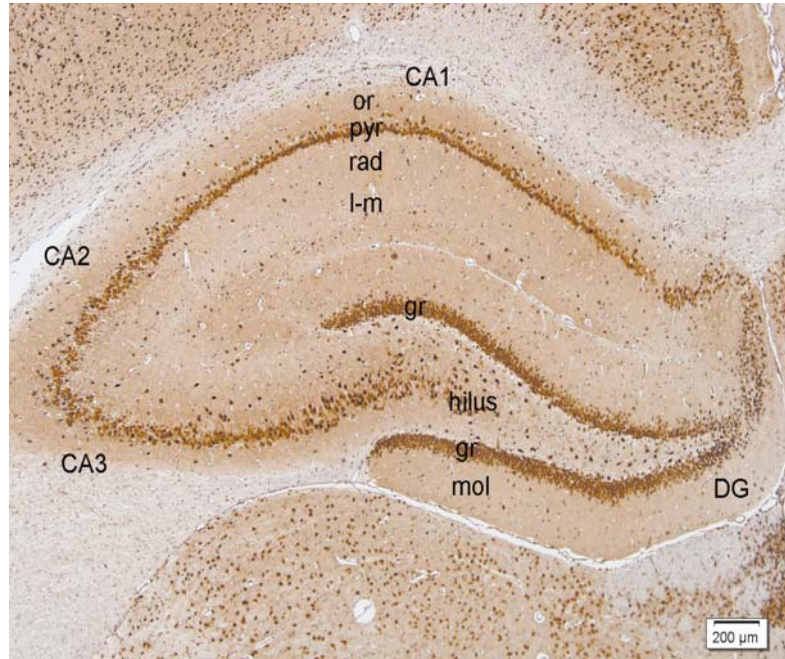
2.2.2. *Hipokampusün Histolojik Yapısı*

Hipokampus temelde üç tabakadan oluşur. Bunlar; stratumpoliforme, stratumpiramidale ve stratum molekülare olarak adlandırılır. Esas tabakalardaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka da oluşmuştur (1).

Hipokampusü meydana getiren tabakalar şunlardır;

1. Stratum oriens
2. Stratum piramidale
3. Stratum radiatum
4. Stratum lakunosum
5. Stratum molekülare

Bu tabakalar şekil 3’de görülmektedir.



Şekil 2.8. Hipokampusün histolojik görünümü ve tabakaları

Or: oriens; pyr: piramidal; rad: radiatum; l-m: lakunozum-molekölare; gr: granül; mol: molekölare; DG: dentat girus; CA: corunu ammonis. (Bu görüntü çalışmada kullanılan bir sıçandan hazırlanmıştır.)

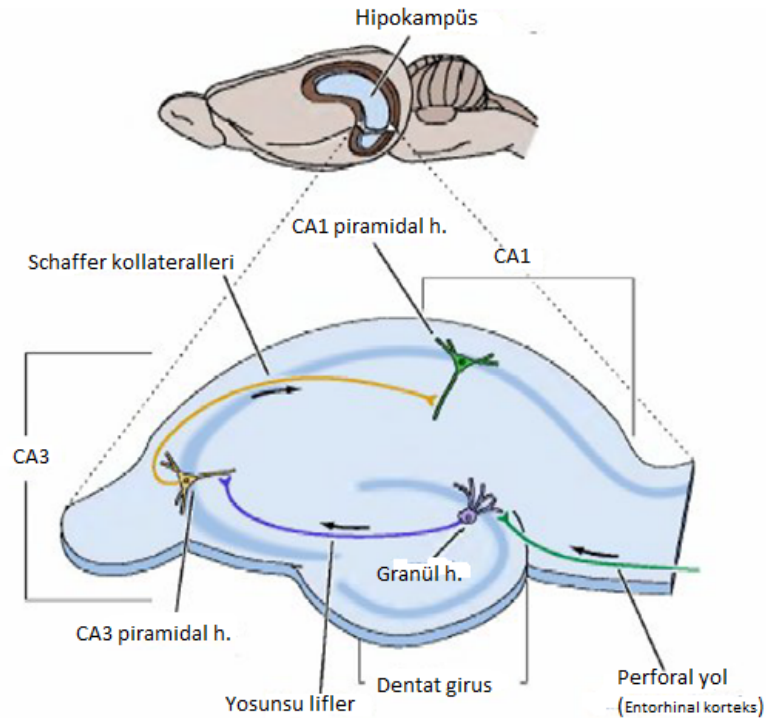
Stratum Polimorfik, hipokampüsün en dış tabakası olup alveusla stratum piramidale arasında yer alır. Stratum oriens olarak da adlandırılan bu tabaka nonpiramidal hücrelerce zengindir (1). Görünümü itibariyle neokorteksin VI tabakasına benzer. Stratum oriens, lifleri ve polimorfik hücreleri içeren iç ve dış zonlara ayrılabilir. Stratum polimorfikğin dış zonundaki nöronların aksonları molekül tabakaya ulaşır. İç zon nöronlarının aksonlarının bazıları alveusa, diğerleri ise piramidal tabakaya geçerler. Stratum Piramidale, piramidal hücreleri bulundurur. Piramidal hücrelerin tabanları hipokampüsün ventriküler yüzeyine dönüktür. Karakteristik olarak bu tabakada küçük piramidal ve Golgi tip II hücreleri bulunmaktadır. Piramidal hücrelerin bazal ve apikal dendritleri komşu tabakalara, aksonları ise stratum oriensden geçerek alveusa girerler. Hipokampüsün sepet hücreleri çoğunlukla stratum oriens ve stratum piramidale arasındaki geçiş zonunda bulunurlar. Bu hücrelerin aksonları alveusa geçmez; aksi yönde ilerleyerek piramidal hücre gövdelerinin çevresinde yoğun pleksus yaptıktan sonra stratum radiatuma girer. Piramidal hücre aksonları geriye dönebilen kollateraller verebilirler. Bunların çoğu stratum radiatuma girerler, diğerleri ise stratum oriense geçerek forniks yoluyla hipokampüsü terk ederler (2). Düzenli sıralanan piramidal hücreler hipokampüsün şeklini belirler. Piramidal tabakada, diğer bütün tabakalara giden ve değişik yollar takip eden kısa aksonlu hücreler de mevcuttur. Bu hücreler hipokampüsün iç aktivitesini düzenler (2). Stratum Molekülare, Çok az sayıda nöron içerir ve Stratum radiatum, Stratum ömolekülare ve Stratum lakunozum olmak üzere üç alt tabakadan yapılmıştır. Stratum Radiatum, geniş bir ağ yapısında olup piramidal tabakanın sınırından ışınal olarak uzanan dallara sahiptir. Stratum ömolekülare ve stratum lakunozum ise bazen diğer tabakalardan gelen zengin bir lif ağı içeren tek bir lamina olarak da kabul edilmektedir. Hipokampüsa, entorinal alandan gelen önemli afferent lifler stratum lakunozum - molekülarede sonlanmaktadır (2).

2.2.3. Hipokampüsün Nöronal Yapısı

Hipokampüs arkikorteksten gelişen bir yapı olduğu için, evrimsel olarak en son gelişen serebral kortekse (neokorteks) göre daha basit bir yapıya sahiptir. Hipokampüste esas

olarak 2 tip nöron bulunur: temel nöronlar (piramidal hücreler) ve intrinsik nöronlar (polimorfik hücreler ve basket hücreleri). Piramidal nöronlar piramidal tabakada bulunurlar. Bunlar hipokampüsün en önemli nöronları olup hipokampüsün efferent impulslarını oluşturan uzun aksonlu nöronlardır ayrıca oldukça yoğun ve zengin dendritlere sahiptir. Aksonları ventrikül yüzeyine doğru yönelmiştir ve burada aksonların oluşturduğu beyaz cevher tabakasına *alveus* ismi verilir. İnsanda her bir hipokampüste 1,2 milyon piramidal hücre olduğu tahmin edilmektedir (1, 2, 19, 29).

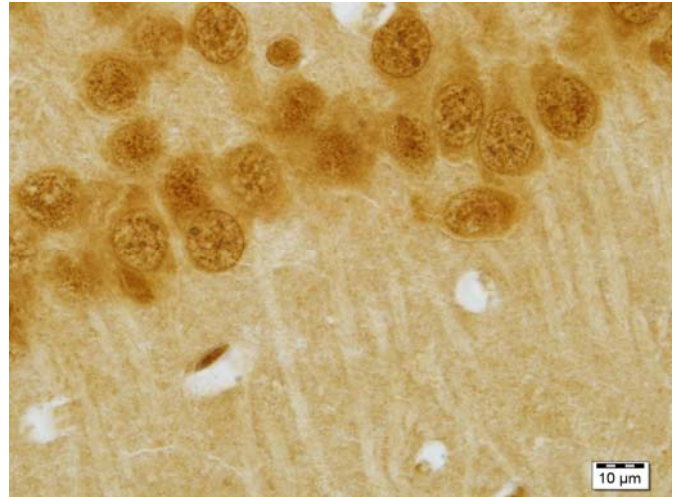
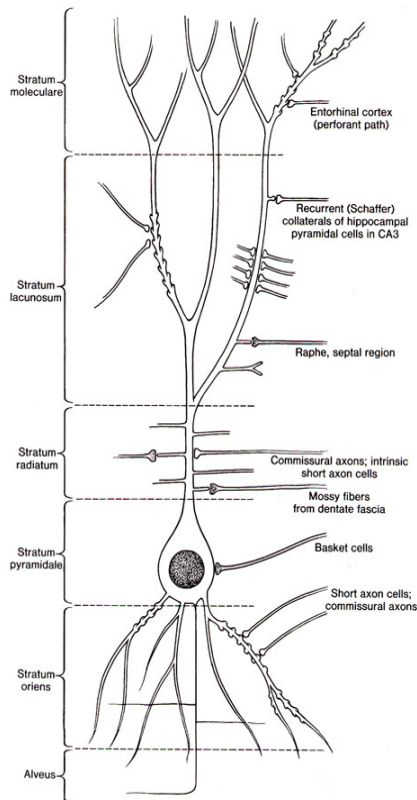
İntrinsik nöronların aksonları ise hipokampus içinde kalmaktadır. Dendritlerinin oldukça düzensiz ve farklı şekillerde olması nedeniyle bu nöronlara polimorfik hücreler de denmiştir. Aksonları piramidal hücre dendritleri ile birleşerek basket formasyonu oluşturduğundan, basket hücresi olarak anılırlar. Bunlar inhibitör (GABAerjik) nöronlar olup piramidal hücrelerin aktivitelerini kontrol ederler. İnsan hipokampüsünde ne kadar sayıda bulundukları bilinmemektedir. Ancak 200–500 piramidal hücrenin bir basket hücre ile bağlantısı olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla intrinsik hücrelerin temel hücrelere oranla oldukça az sayıda bulunduğu inanılmaktadır (1, 2, 19, 29).



Şekil 2.9 Hipokampal formasyonun bağlantıları (1).

Dentat girusun (DG) esas hücreleri ise granül hücreleridir. Bu hücrelerin somaları ortadaki granül hücre tabakasında bulunur (Şekil 2.9). Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, St. radiatumda sonlanırlar. Granül hücre tabakasının diğer önemli bileşeni dentat sepet hücreleridir, bunlar granül hücre gövdelerinde sonlanan GABAerjik lifleri verirler.

Granül hücre tabakasının üstünde moleküler tabaka yer alır ve burada entorinal korteksten gelen perforan yol aksonları granül hücrelerle sinaps yapar (1). Sinapslar şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Hipokampüsün Piramidal Nöronu Solda, bir piramidal nöronun şematik görüntüsü ve üzerindeki sinaptik bağlantılar. Üstte, piramidal nöronun mikroskopik görüntüsü. (Bu görüntü çalışmada kullanılan bir sıçandan hazırlanmıştır).

Piramidal ve granül hücreler glutamat, hipokampüsün ara nöronları niteliğinde olan hücreler ise GABA, CCK, VIP, SP, CRF, somatostatin, NPY, enkefalin, dinorfin, asetilkolin salgırlarlar. CA2 hipokampüsün çok küçük bir kısmını oluştursa da bu küçük bölge epilepsi gibi büyük miktarda hücre hasarı oluşturan durumlara nadiren dirençlidir.

2.2.4. Hipokampüsün Nöronal Bağlantıları

Papez Devresi:

Amerikalı nöroanatomist James Papez, 1937’de yayınlanan “Emosyonun Mekanizması İçin Bir Öneri” isimli makalesinde ilk olarak hipokampüsten başlayıp yine hipokampüste sonlanan bir “kapalı devre” den söz etmiştir (1). Daha sonraları bu kapalı devre ilk araştırmacının ismiyle anılmaya başlanmış ve “Papez Devresi” ismiyle günümüze dek gelmiştir.

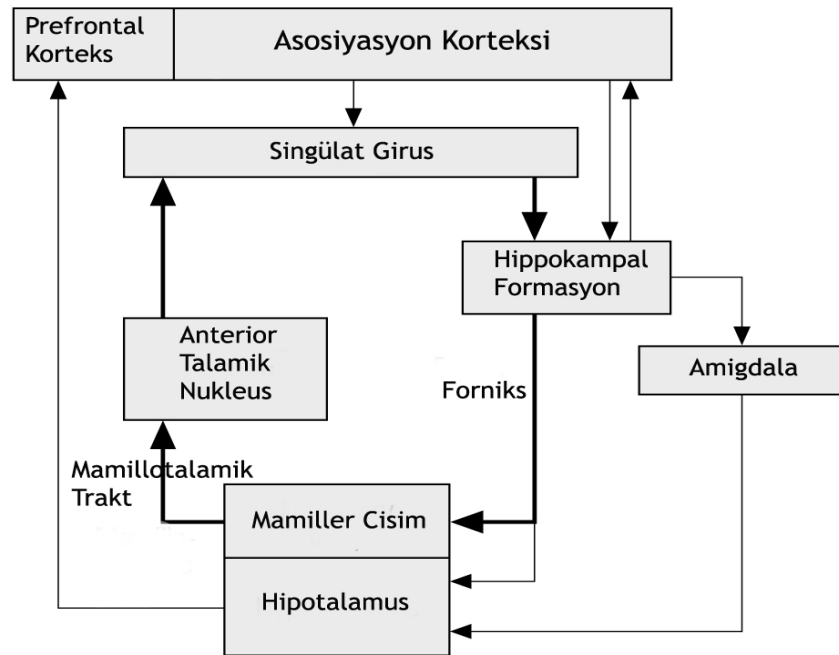
Hipokampal formasyonun elemanları arasındaki Papez devresi, yapının işlevi açısından önemlidir (Şekil 2.11). Papez devresi limbik sistem içerisinde bir alt birimdir ve limbik sistem Papez devresine göre çok daha geniş bir alanı temsil eder. Papez devresinde; hipokampüsten kaynaklanan efferent impulslar forniks aracılığı ile mamiller cisme ve oradan da mamillo talamik trakt ile anterior talamik nukleusa ulaşır. Anterior talamik nukleustan talamo singülat lifler ile singülat girusa ve oradan da entorinal kortekse aktarılıp entorinal korteks ile hipokampus arasındaki afferent lifler (perforan yollar) aracılığı ile impuls sonuçta hipokampüse geri döner ve devre tamamlanmış olur (Şekil 2.11). Görüldüğü gibi Papez tarafından tanımlanan ilk döngü içinde amigdala yer almamaktadır. Amigdala, 1949’da Paul MacLean tarafından Papez devresine dahil edilmiştir (1). Zamanla Papez devresi bazı araştırmacılar tarafından geliştirilmiş ve orbito frontal korteks ile hipotalamusun bazı bölümleri de devreye dahil edilmiştir (1).

Hipokampus neokortikal girdilerinin çoğunu, entorinal korteks (EC) aracılığı ile peririnal ve parahipokampal kortekslerden alır ve neokortikal çıktılarının çoğu subikular korteks vasıtasıyla tekrar entorinal kortekse projekte olur. Neokorteksin paryetal, prefrontal ve temporal alanları, parahipokampal ve peririnal korteksler aracılığı ile Papez devresini kontrol edebilir ve bu döngünün çıktısı hakkında bilgi alabilir. Papez devresi, uyarıların art arda işlenmesini sağlar ve bir duygunun giderek şiddetlenmesine ve iz bırakmasına neden olur.

Bu devrenin herhangi bir noktasındaki hasar, nöbetle sonuçlanacak elektriksel bir aktiviteyi başlatabilmektedir. Hasarın kendisi nöbete neden olduğu gibi yoğun ve tekrarlayıcı nöbetler de hasara neden olabilmektedir. Bu anormal elektriksel uyarım, tıpkı kapalı bir elektrik devresinde olduğu gibi tüm devreyi dolaşmakta ve sadece kaynaklandığı bölgede değil devrenin diğer uzak yapılarında da hasara neden olabilmektedir. Bu etkilenme şiddetli olduğunda MR görüntüleme ile saptanabilir hale

gelmekte ve kendini sinyal artışı, ödem ve kronik dönemde atrofi şeklinde göstermektedir (1).

Tüm bu fonksiyonel-anatomik olaylar “eksitoksisite hasarı” veya “nöbetle indüklenen beyin hasarı” olarak adlandırılır. Eksitoksisite hasarı bazen Papez devresinin de dışına taşarak aynı tarafta serebral hemiatrofiye, hatta karşı tarafta serebellar hemiatrofiye kadar ilerleyebilir (2).



Şekil 2.11. Papez Devresinin Şematik Görünümü

2.2.5 Hipokampüsün Fizyolojisi

Hipokampüs, öğrenme ve bellekle ilgili olup limbik sistemin önemli bir parçasıdır (1). Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolide edilmesinde ve uzamsal yolakta kilit rol oynar. Yapılan son çalışmalar; hipokampüsün bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılması aşamasında oldukça önemli rolü olduğu ve sağ hipokampüs görsel, sol hipokampüs ise sözel bellek ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite gösterdiği doğrultusundadır.

Hipokampüs diğer beyin bölgelerinden bilgiyi alır, yeni otobiyografik belleği şekillendirir, bu prosesler gerçekleştikten sonra piramidal CA1 hücreleri ile neokortekse geri gönderir (2). Piramidal hücreler olarak bilinen nöronları içeren hipokampüsün CA1 hücreleri aracılığı ile beynin diğer kısımlarıyla haberleşmeyi sağlar (2).

Hipokampusün; serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimcikler ile indirekt bağlantılarının tümü hipokampal formasyon adını alır. Görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları gibi her türlü duyusal uyarı küçük bir alanda dahi olsa, hipokampusü aktive eder. Hipokampus özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks ile ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller göndererek gelen duyusal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonları içerisinde geçiren ek bir kanal görevi görür (42). Öğrenme sırasında meydana gelen uzun erimli güçlenme (UEG) hipokampal döngüdeki değişikliklerin bir modeli olup, öğrenme değildir (28). UEG iki sinir hücresi arasındaki bağların uzun süreli olarak güçlendirilmesidir. Yaşayan hücrelerde UEG doğal olarak meydana gelir ve protein kinazlar, fosfotazlar, gen ekspirasyonu ve yüksek sinaptik plastisitede büyük ölçüde rol oynar (29, 30). Moleküler bir yol olan UEG sinaptik olayların gelişmesi için biyokimyasal mekanizmaları başlatır. UEG'nin anahtarı olan NMDA reseptörleri post sinaptik hücre membranlarında oluşup glutamat nörotransmitterlerini bağlar. NMDA reseptörleri hücre membranında ki küçük kanallar olup Ca iyonlarının nöron içerisine girişini kontrol ederler. Hipokampusün ön bölgesinde östradiolü konsantre eden nöronların saptanması, sıçan beyinde hipokampusün uyarılması sonucunda ovulasyonda inhibisyonun oluşması, forniks kesildiğinde ACTH salımının bozulması; hipokampusün endokrin fonksiyonlarının da üzerinde durulmasına neden olmuştur (29).

2.2.6 .Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampus (özellikle CA1 hücreleri) beynin diğer bölgeleriyle haberleşmeyi sağlar, özellikle neokortekste lokalize olan bilgileri alır, yeni otobiyografik belleği şekillendirir, neokorteksse geri gönderir (2). Belleğin oluşturulmasında hipokampüste UEG'nin kodlanması da etkilidir (29). Belleğin yapılanması sırasında beynin birçok bölgesi (frontal, parietal, oksipital ve temporal loplara, hipokampus ve limbik sistemin diğer yapıları arasındaki nöronal ağlar) kendiliğinden aktive olur ve bu süreç milisaniyeler içerisinde gerçekleşir (27).

Epilepsi tedavisi amacıyla hipokampusleri çıkarılan hastalar, önceden öğrenilmiş anıları eksiksiz hatırlayabilir ancak sözel sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (20, 43). Bu tip hastalar saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek

oluşturabilirler ancak yeni hatıraları veya olayları uzun süreli belleğe aktaramazlar. Bu durum "anterograd amnezi" olarak bilinir.

Hipokampüsün harabiyeti eskiden öğrenilmiş bilgilerin yitirilmesine de neden olur. Fakat bu, uzak geçmiş anılardan ziyade daha yakın geçmiş için geçerlidir. Bu fenomen "retrograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampüs olmadan verbal ya da uzun süreli anıların kalıcı olması imkansızdır (20, 43).

2.2.7 Hipokampal Elektrofizyoloji

Hipokampal formasyonun tüm nöron ve internöronları, kronik elektrot yerleştirmiş serbestçe hareket edebilen deney hayvanlarında kaydedilebilen bir elektriksel aktivite gösterir. Böyle bir kayıta hipokampüse yerleştirilmiş olan elektrodun etrafındaki nöron topluluğunun ortak aktivitesinden doğan ekstrasellüler akımlar, Yerel Alan Potansiyeli (YAP) denilen bir potansiyel değişiminin kaydına neden olur (44). Sıçan hipokampüsünden kaydedilen YAP'leri, ritmik ve ritmik olmayan iki çeşit aktivite gösterir. Ritmik aktivite delta (1-4 Hz), teta (5-12 Hz), gama (30-100 Hz) ve dalga (100-200 Hz) frekans bantları olarak 4'e ayrılabilir. Bu tür ritmik aktiviteler, nöronal popülasyonun senkronize periyodik aktivitesinden ve hipokampal formasyonun afferent girdilerinden meydana gelir. Bunun aksine, ritmik olmayan aktivite hipokampal nöronların periyodik olmayan aktivitesinden kaynaklanır. Küçük ve büyük genlikli düzensiz aktivite (SIA ve LIA) olarak adlandırılan iki tipi vardır. Ritmik olmayan aktivite genellikle delta dalga aktivitesi gibi, pasif ya da tamamlayıcı davranışsal durumlar ile ilişkilidir. Bunun aksine, teta, beta ve gama aktiviteleri hareketli ve aktif davranışlar ile ilişkilidir (44).

Teta aktivitesi, Piramidal ve Granül hücre sinapslarının potansiyasyonunu ya da depotansiyasyon gücünü değiştirmesi nedeni ile özellikle önemlidir (45). Sinaptik etkinliğin saatlerden günlere uzanan sürelerde güçlenmesi şeklinde tanımlanabilen ve hipokampal sinapsların en önemli özelliği olan Uzun Erimli Güçlenme (UEG)(46) in vitro koşullarda teta frekansında uyarılarla indüklenebilir (45). Yüksek frekanslı uyarı, teta aktivitesini oluşturan dalganın zirvesi ile senkronize olursa, en belirgin şekilde ortaya çıkar; teta bandının çukuru ile senkronize olursa UEG meydana gelmez hatta sinaptik etkinlik azalır (47-49).

2.2.8 Nörogenез

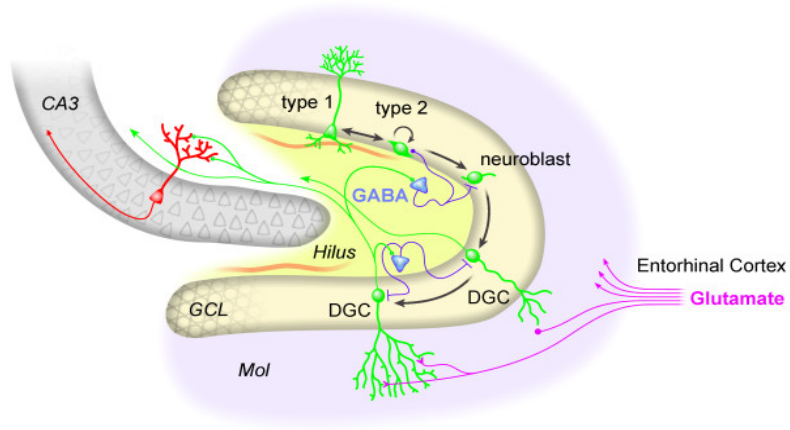
Nörogenез, nöral kök/progenitör hücrelerin çoğalma ve varolan nöral ağlara katılan yeni nöronlara farklılaşma süreçleri olarak tanımlanır. Embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra nörogenез, büyük ölçüde lateral ventrikülün subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampusün subgranüler bölgesi ile (SGZ) sınırlıdır (4). Nörogenез bu iki bölgede erişkin yaşam boyunca devam eder (5).

Embriyonik dönemde, Merkezi Sinir Sistemi, Ektoderm tabakasının sinir tüpünün duvarlarından gelişir (nörilasyon). Gelişim, hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşması şeklinde 3 aşamada gerçekleşir. Hücre çoğalması, yeni hücrelerin üretilmesidir. Hücre göçü, yeni oluşturulan hücrelerin son varış yerlerine hareket etmesidir. Nöroblast denen birçok yavru hücre ventriküler bölgeden pia'ya doğru yayılım gösteren ince fiberlerle (radyal glial hücreler) birlikte ilerleyerek göç ederler. Yeni üretilmiş hücrelerin nöron görüntüsüne büründüğü ve nöron özelliklerini göstermeye başladığı aşama hücre farklılaşması aşamasıdır. İlk olarak nöron farklılaşması ardından astrosit ve sonrasında da oligodendrosit farklılaşması meydana gelir. Nöronlar farklılaştığı zaman bağlantılarında oluşturmaya başlarlar. Sonrasında yavaş yavaş işlevsel devreler kurarlar (3).

Erişkin nörogenезde, yeni nöral tabakaları oluşmaz, oluşmuş olan tabakalara yeni olgunlaşmış nöronlar eklenir (6). Hipokampus, insanlar dahil çeşitli memeli türlerinde yetişkin dönemde yeni nöronlar yapma yeteneği gösteren birkaç beyin bölgesinden biridir (7, 8). Yeni doğan nöronlar, dentat girusun subgranüler bölgesinde (SGZ) yer alan progenitörlerden türer, bunlar granül hücre tabakasına göç eder, gelen afferentleri alarak ve fonksiyonel efferentleri dağıtarak var olan devre ile birleşirler (9).

Yetişkin hipokampusde, yeni doğan nöronların üretimi hipokampal fonksiyonda önemli bir rol oynar (10, 11). Çeşitli çalışmalar, hipokampal bağımlı öğrenme ve bellekte hipokampal nörogenезin rolü olduğuna işaret etmektedir (12, 13).

Yeni nöronların bellek kapasitesini arttırdığı (14), anılar arasındaki karışıklığı azalttığı (15) veya zamanla anılara yeni bilgiler eklediği (16) bildirilmişse de bazı çalışmaların bulguları bu fikri desteklememektedir (17). Hipokampusta erişkin nörogenезin başlıca hücre ve aşamaları Şekil 2.12'de gösterilmiştir.



Şekil 2.12 Hipokampüste erişkin nörojeniz.

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

Yeni doğan dentat granül hücreleri moleküler tabakada (Mol) EC'den girdi alabilmek ve CA3 piramidal nöronlarına (kırmızı) aynı zamanda hilar internöronlarına (mavi) projekte olabilmek için yavaş yavaş karmaşık dentritik dallanma göstermeye başlar.

2.2.9 Nörojenizin Tiroid Hormonları Tarafından Kontrolü

Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının fizyolojik fonksiyonu gelişimin belirli aşamalarında farklılaşma ve olgunlaşma programlarını başlatan bir zamanlama sinyali sağlamaktır. Tiroksin ve T3'ün en önemli hedef organlarından biri gelişmekte olan beyin dokusudur. Tiroid hormonları beyin gelişimi süresince, miyelinizasyon, nöral ve glial hücre farklılaşması, nöronal göç, sinaptogenesis gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler (18).

Tiroid hormonunun oligodendrosit öncüllerinin üretimini azalttığı ve oligodendrosit farklılaşmasında kritik rol oynadığı bilinmektedir (50). Gelişim süresince $THR\alpha$ 'nın blokajı nörojenik öncül üretimini inhibe eder (51). Ek olarak, tiroid hormonu nöronal progenitörlerin postmitotik canlılığını sürdürmesini azaltır (52) ve ayrıca onların göçünü, dallanmasını ve spesifik fenotipik işaretleyicilerin ifadesini etkiler (53, 54). Tiroid hormonunun astrositlerin gelişimi süresince olgunlaşmalarını ve morfolojilerini düzenlediği gösterilmiştir (55, 56).

Nöronal indüksiyon, nörolasyon (embriyonun gelişiminde sinir dokusunun oluşması), polaritenin ve segmentasyonun yerleşimi gibi embriyonal nöronal gelişimin erken basamakları muhtemelen tiroid hormonlarından etkilenmez. Hipotiroid annelerin bebeklerinde, embriyo, tiroid işlevlerinin başlamasından (12-14'ncü haftalar) önce plasentadan geçebilen maternal tiroid hormonlarına tam olarak bağımlıdır ve tiroid hormon takviyesi kalıcı beyin hasarlarını engeller (57, 58). Fetal tiroid hormon sekresyonu anormal olsa bile maternal transfer, nöronal gelişimde koruyucu bir rol oynar (20).

Hamileliğin ilk 3 ayı boyunca tedavi edilmeyen maternal hipotiroidizm, normal T4 seviyelerine ya da serum TSH seviyesindeki yükselmelere rağmen, çocuklarda düşük nörobilişsel fonksiyonlara neden olur (20-22). Ancak gebeliğin ilk yarı dönemi boyunca maternal tiroid hormonu üretimindeki eksiklik kretinizm denen tablonun oluşmasına neden olur. Yapılan bir çalışma nöroenez başlangıcında kısa süreli maternal hipotiroidizm (iyot eksikliği olan gebelerde, normalin alt sınırında FT4, normal TSH) nin bile kortikal tabakalara olan nöronal göçü engellediğini göstermiştir. Bu bulgular, epidemiyolojik kanıtlarla da desteklenmektedir (55).

Hipokampüsteki tiroid hormonları yetişkin nöroenezden sorumlu olabilir (19-22). Tiroid hormonu yoksunluğu dentat girus hücre sayısını azaltırken anormal nöronal göç ve olgunlaşmaya sebep olur (20, 21). T3 nükleer reseptör eksikliği veya mutasyonu erişkin hipokampal yapıyı ve hipokampus bağımlı davranışı değiştirir (19, 22). THRA eksik farelerde bozulmuş nöroenezle ilgili davranış değişiklikleri ve bilişsel kusurlar bildirilmiştir (23).

2.3 ÖĞRENME VE BELLEK

Öğrenme, deneyime dayalı olarak davranışı değiştirme yeteneği, canlının çevreyle etkileşerek deneyim kazanması, en geniş anlamıyla da yaşantılar ve yineleme sonucunda davranışta oluşan kalıcı değişiklikler olarak tanımlanmaktadır Bir başka ifade ile merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli işlevlerinden olan bellek, deneyimlerin sonucunda organizmanın geliştirdiği / değiştirdiği davranışın (öğrenme) bir süre için (anlık, kısa veya uzun erimli) daha kolayca ve daha mükemmel bir şekilde tekrarlanabilmesi ve davranış üzerindeki stabil bir değişimin kazanımı olarak da tanımlanabilir (59). Öğrenme ve belleği gerçekleştiren nöronal süreçler, çevreye karşı

bireyin adaptasyonu için önemlidir. Kandel’ e göre bellek dış dünya hakkındaki bilginin kodlandığı, saklandığı ve geri çağırıldığı sürece denir (60).

2.3.1.Öğrenme ve Belleğin Sınıflaması

Klasik terminolojisinde öğrenme “Nonassosiyatif” ve “Assosiyatif” olarak sınıflanır. Nonassosiyatif öğrenmede, öğrenilen olay ve taşıdığı bilgi birbirleriyle ilişkili olmak zorunda değildir. Habitüasyon (alışkanlık) ve sensitizasyon (duyarlılık) olarak iki şekilde incelenir. Alışkanlıkta uyaran önem taşımazken, duyarlılıkta uyaran önemlidir.

Assosiyatif Öğrenmede ise iki farklı uyaran arasındaki ilişki öğrenilir. Klasik koşullanma ve enstrümental koşullanma olmak üzere iki tiptedir. Klasik koşullanma; koşullu reflekslere dayanır. İlk kez Pavlov tarafından fizyolojik bir uyarana verilen basit bir refleks yanıtının giderek fizyolojik olmayan bir uyaranla değiştirilebileceğinin gösterilmesiyle ortaya konulmuştur. Enstrümental koşullanma; operant koşullanma olarak da ifade edilip, ödül ve ceza öğeleri kullanılarak öğretilir. Yapılan çalışmalarda limbik sistemde ödül ve ceza merkezlerinin bulunduğu gösterilmiştir (42, 27).

Anderson (1976) uzun süreli hafızayı beyansal (dekleratif veya dışa dönük) ve prosedürel (örtük veya içe dönük) olarak ikiye ayırır (27).

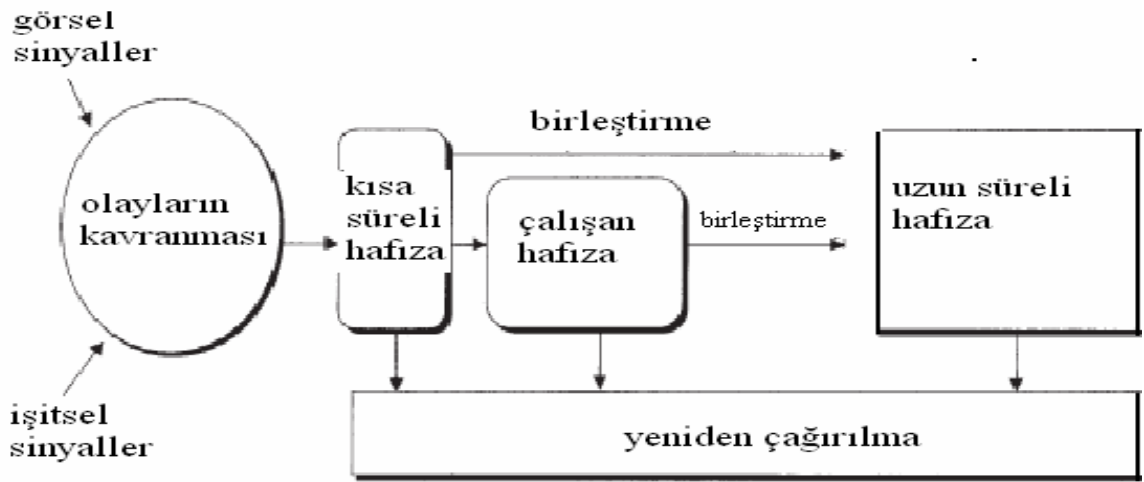
Beyansal hafıza bilginin geri çağırımı için bilinçli bir çağırım gerektirmektedir. Dışa dönük olarak adlandırılmasının nedeni de bilginin açıkça depolanması ve geri çağırılmasıdır. Beyansal hafıza da iki alt kategoriye ayrılır:

- Şartlardan ve çevreden bağımsız gerçeklerle ilgili olan semantik (anlamsal) hafıza
- Belli şartlar ve çevreye özel (zaman ve mekan gibi) bilgilerle ilgili olan epizodik (bölümsel) hafıza Semantik hafıza, örneğin dünya hakkında “ Paris Fransa’nın başkentidir.” gibi soyut bilgi veren bilginin kodlanmasını sağlar. Epizodik hafıza ise daha çok duygu, duygu ve kişisel ilişkilendirme içeren bilgilerin kodlanmasını sağlar.

Otobiyografik, yani bir kişinin yaşamıyla ilgili spesifik olaylar epizodik hafıza ile ilişkilendirilir. Otobiyografik hafıza ve görsel hafıza epizodik hafızanın içerisinde. Duyusal bellek, algıladıktan sonraki ilk 200–500 ms süresince bilginin geri çağırılabilme yeteneğini ifade eder. Depolama kapasitesi sınırlıdır. Kısa erimli bellek, algılama sonrası bir dakikalık süre boyunca devam eder. Bunun da kapasitesi sınırlıdır. Uzun erimli bellek ise bilginin bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyunca

hatırlanması olarak tanımlanır. Kapasitesi diğer bellek türlerine göre çok daha yüksektir, hatta sonsuzdur.

Prosedürel hafıza ise farklı olarak bilginin bilinçli geri çağırılması üzerine kurulu değildir. Ancak farkında olmadan öğrenme ile birebir ilişkilidir. Sırf tekrar etmemiz nedeniyle daha iyi yaptığımız işlerde ortaya çıkar ve eski tecrübelerimizin oluşturduğu hafızanın etkisi biz farkında olmadan görülür. Prosedürel hafıza “motor öğrenme becerilerini” ilgilendirdiğinden, serebellum ve basal ganglia bölgesinde meydana gelir. Ayrıca bellek, hatırlanacak içeriğin geçmişe (retrospektif bellek) veya geleceğe (prospektif) ait olup olmadığına göre de sınıflanabilir (61). Çalışan ve epizodik hafızanın ilerleyen yaş veya nörodejeneratif süreçler ile bozulma olasılığı daha yüksektir (42, 27, 62).



Şekil 2.13. Beyinde net belleğin oluşumu (27)

2.3.2 Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi

Asosiyatif öğrenme ve örtük (dekleratif olmayan) bellek, esas olarak amigdala çekirdeği ve bunun yanı sıra stratum ve nükleus akumbensin fonksiyonunu gerektirir (63). Dekleratif bellekte ise, depolama kortekste yer alıyor gibi görünse de, hipokampus ve mediyal temporal lobun diğer yapılarını ilgilendirir (64). Dekleratif bellek bilginin sırasıyla neokortikal asosiyatif alanlardan, parahipokampal korteks, entorinal kortekse,

dentat girus, CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus)'den tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alana ve sonrasında asosiyatif alana ulaşan bağlantılar ile işlenerek öğrenildiği düşünülür (65). Birçok elektrofizyoloji ve lezyon çalışmaları bu tip öğrenme için hipokampüsün kritik bir yapısı olduğunu savunan önermeleri desteklemektedir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 09.01.2013 tarih ve 13/12 sayılı onayı ile ve Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden sağlanan Wistar Albino cinsi vücut ağırlıkları 100-200 gr olan 2 aylık genç sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar, deney süresince sıcaklığı 23 ± 2 °C ye ayarlanan % 60 nemdeki ortamda, saat 07.00 -19.00 ve 19.00-07.00 arasında 12'şer saatlik aydınlık-karanlık döngüsü uygulanarak ve 20x40x15cm ebatlardaki kafeslerde 4'er sıçan olacak şekilde barındırılmıştır. Sıçanların beslenmeleri için standart pellet yem ve çeşme suyu ortamda sürekli hazır bulundurularak beslenmede herhangi bir sınırlama yapılmamıştır. Tüm deneyler sabah 09:00 ile 12:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada "Deney Hayvanları Kullanım ve Etik İlkeler" prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuştur. Deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü sıçanların vücut ağırlıkları gösterilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplama

Çalışmamızda Wistar Albino cinsi 24 erkek ve 24 dişi olmak üzere toplamda 48 hayvan gruplandırılarak çalışılmıştır;

Kontrol Grubu Erkek	(n= 12)
Hipotiroidi Grubu Erkek	(n= 12)
Kontrol Grubu Dişi	(n= 12)
Hipotiroidi Grubu Dişi	(n= 12)

3.2. Hipotiroidi oluşturma

Kimyasal ismi propiltiourasil olan ilaç hipotiroidi gruplarına (erkek ve dişi) 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde içme suları içerisinde 21 gün süre ile verilmiştir (67).

3.3 Serum T4 Düzeylerinin Ölçümü

Beş gün süreli Morris su tankı denemelerinden hemen sonra hipotiroid ve kontrol grubuna ait sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örneğinden elde edilen serumda T3 ve T4 değerleri ölçülmüştür. Hipotiroidili grupların T4 değerleri, kontrol gruplarının T4 değerlerinden istatistiksel anlamda önemli azalma göstermiştir (sırasıyla 0,112 ng/dl ve 2,025 ng/dl).

3.4 Morris Su Tankı Uygulaması

Morris Su Tankı testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgüllüğü kabul edilmiş bir testir. Protokol, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır.

Görünmez durumdaki platformun yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bunun için deneyde ipuçları kullanılır. 4 gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğini “working memory” değerlendirmesini sağlar.

MST testi çapı 180 cm, derinliği 60 cm olan, mavi mürekkep ile boyanmış (hayvana zarar vermeyen bir boya seçildi) su ile dolu bir havuzda yapılmıştır. Suyun sıcaklığı 22 ± 2 °C olacak şekilde ayarlanmış ve suyun kirli olmamasına özen gösterilmiştir. Havuz hayali iki dik kesişen çap ile 4 eşit kadrana ayrıldı ve kadranslardan birine, yüksekliği suyun 1-2 cm kadar altında olacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu yerleştirilmiştir. Bu platformun havuz içinde bütün denemelerde bütün sıçanlar için aynı yerde olmasına dikkat edilmiştir. Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak, sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlanmıştır (Şekil 3.1). Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları bırakılmıştır.

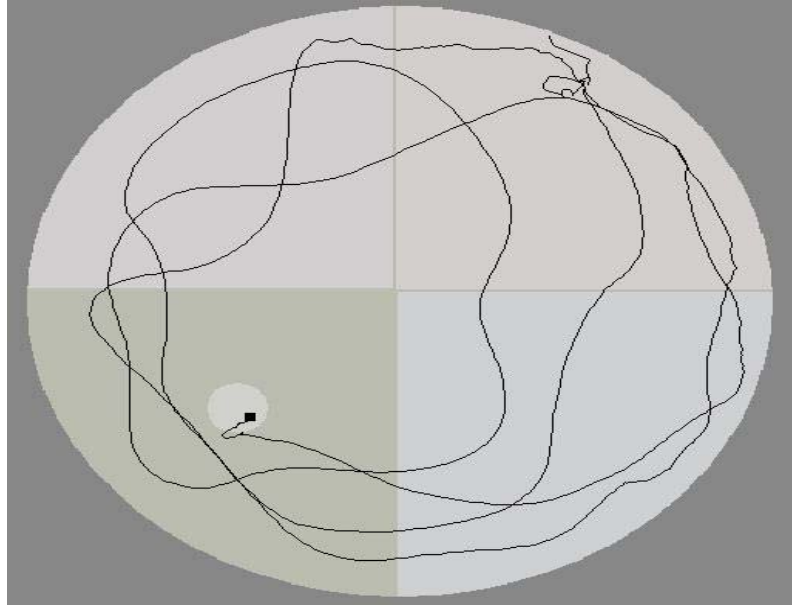
Her sıçan, 10 dakika ara ile günde 4 kez ve ardarda 4 gün öğrenme denemelerine tabii tutulmuştur; 5. gün ise probe denemesi gerçekleştirilmiştir. Öğrenme denemelerinde,

hayvanlar her gün farklı bir kutuptan bırakılmış ve platformu bulması için 1 dakika beklenmiştir. Bu süre içinde platformu bulamaması durumunda hayvan platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15 sn süresince beklemesi sağlanmıştır. Daha sonra platform üzerinden alınıp kurulanmış ve kafeslerine yerleştirilmiştir. Probe denemesinde ise platform kaldırıldı ve sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verildi. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadrnlara göre daha fazla süre bulunması beklenmiştir. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapılmıştır.

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



Şekil 3.1 Morris su tankı



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.

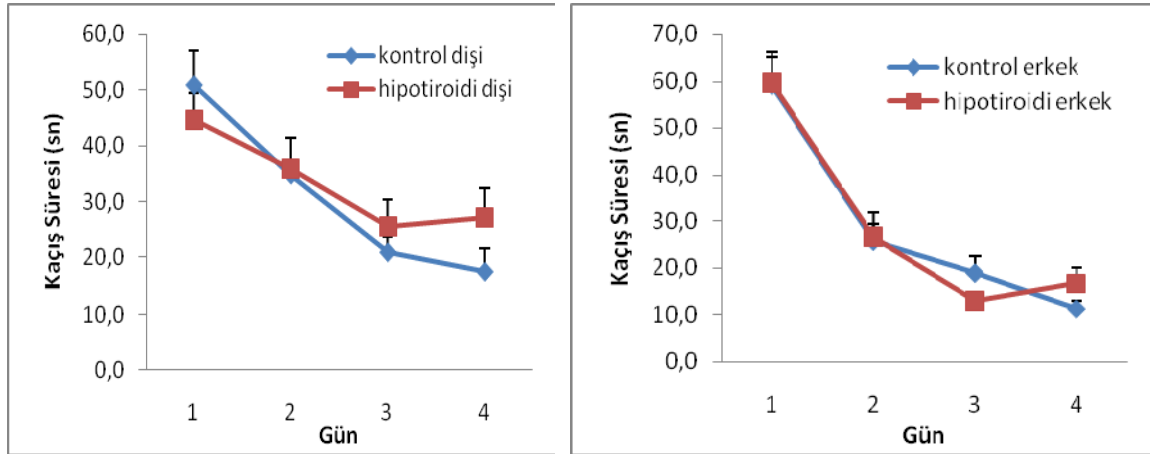
Bu deneyde sıçan sağ üst kadranda suya bırakılmış ve sol alt kadranda su altında gizlenen platform bulana kadar takip ettiği rota ve süre kayıt edilmiştir.

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Morris Su Tankı Testi Sonuçlarının istatistiksel analisi için SPSS Version 16 paket programı ile Windows 7 Bilgisayar Programında günler arası karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerle ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Hipotiroidinin Kaçış Süresine Cinsiyete Bağlı Etkisi



Şekil 4.1 Morris Su Tankında Sıçanların Kaçış Süresinin Grafiği (Platformu Bulma Süresi)

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresinin (platformu bulma süresi) grup ve cinsiyete göre değerleri, Tablo 4.1 ve Şekil 4.1 'de gösterilmektedir. İki grup platformun yerini 1. günden 4. güne doğru daha kısa süre içerisinde bulmuştur. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi yapıldığında grup içi değişken olarak kullanılan **“Gün Değişkeninin”** etkisinin anlamlı olduğu ($F_{3,255}=71,2$; $p<0.001$) gösterilmiştir.

Öğrenme performansı kaçış süresi olarak ifade edildiğinde tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testinde **grup faktörünün** (hipotiroidi-kontrol karşılaştırması) anlamlı bir etkisi olmadığı ($F_{3,255}=1,30$; $p>0.05$) görülmüştür.

Cinsiyet faktörünün (tüm dişi-erkek karşılaştırması) anlamlı bir etkisi olduğu ($F_{3,255}=6,62$; $p<0.001$) görülmüştür.

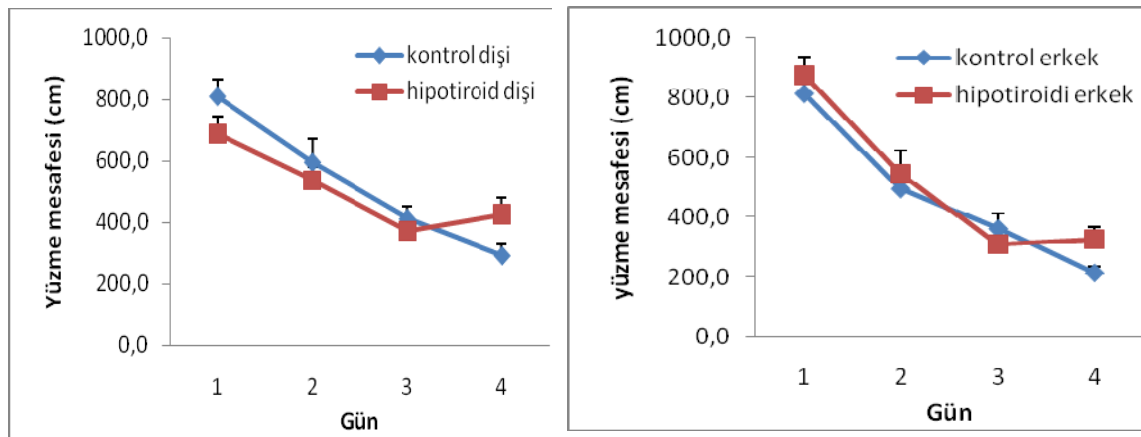
Grup x Cinsiyet etkileşiminin (dişi hipotiroidi-dişi kontrol-erkek hipotiroidi-erkek kontrol) anlamlı olmadığı ($F_{3,255}=0,86$; $p>0.05$) görülmüştür.

Kaçış süresini hipotiroidizm etkilememiş, cinsiyete bağlı farklılık göstermiş fakat hipotiroidinin cinsiyet bağımlı etkisi oluşmamıştır.

Tablo 4.1 Morris Su Tankında Sıçanların Kaçış Süresi (sn). Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

	1. gün	2. gün	3.gün	4.gün
Erkek Kontrol Grubu	59,1 $\pm$ 5,9	25,8 $\pm$ 3,7	18,9 $\pm$ 3,6	11,3 $\pm$ 1,7
Dişi Kontrol Grubu	50,9 $\pm$ 6,1	34,9 $\pm$ 6,5	21,0 $\pm$ 2,7	17,5 $\pm$ 4,2
Erkek Hipotiroidi Grubu	59,6 $\pm$ 6,4	26,5 $\pm$ 5,1	12,9 $\pm$ 1,6	16,6 $\pm$ 3,3
Dişi Hipotiroidi Grubu	44,7 $\pm$ 4,8	35,9 $\pm$ 5,6	25,5 $\pm$ 4,7	27,2 $\pm$ 5,3

4.2 Hipotiroidinin Yüzme Mesafesine Cinsiyete Bağlı Etkisi



Şekil 4.2 Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafiği

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan yüzme mesafesinin cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.2 ve Şekil 4.2 'de gösterilmektedir.

Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi grup içi değişken olarak kullanılan “**Gün Değişkeninin**” etkisinin anlamlı olduğunu ($F_{3,255}=107,0$; $p<0,001$) ortaya koymuştur.

Öğrenme performansı yüzme mesafesi olarak ifade edildiğinde **grup faktörünün** anlamlı bir etkisi olduğu ($F_{3,255}=3,54$; $p=0,015$) görülmüştür.

Cinsiyetin anlamlı bir etkisi olmadığı ($F_{3,255}=1,75$; $p>0,05$) görülmüştür.

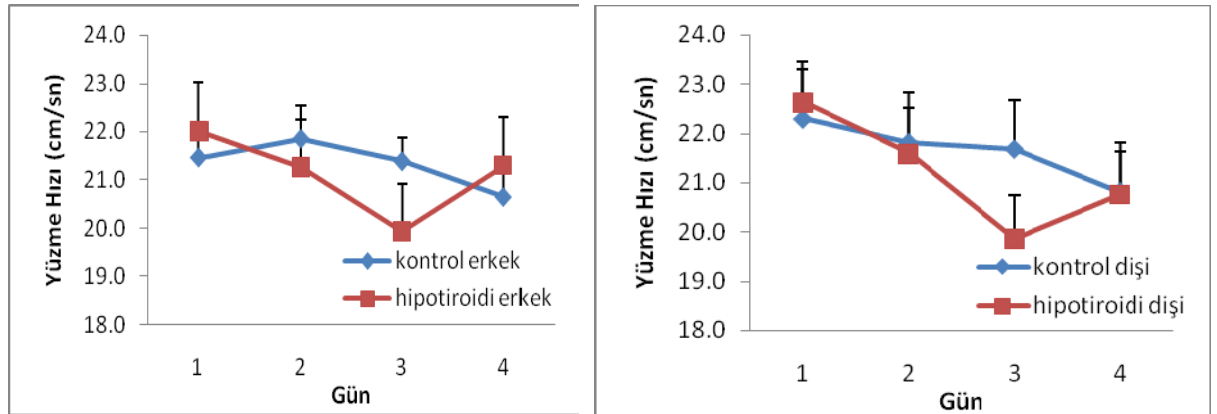
Grup x Cinsiyet etkileşiminin anlamlı olmadığı ($F_{3,255}=1,98$; $p>0,05$) görülmüştür.

Yüzme mesafesi hipotiroidizmden etkilenmiş cinsiyet farklılığı bu parametreyi etkilememiş, hipotiroidi cinsiyet bağımlı etki oluşturamamıştır.

Tablo 4.2. Morris su tankında yüzme mesafesinin değişimi (cm). Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün
Erkek Kontrol Grubu	813,2 $\pm$ 49,9	494,3 $\pm$ 52,8	361,1 $\pm$ 51,7	213,1 $\pm$ 20,8
Dişi Kontrol Grubu	810,5 $\pm$ 52,1	595,6 $\pm$ 73,8	410,9 $\pm$ 40,2	290,9 $\pm$ 40,5
Erkek Hipotiroidi Grubu	875,1 $\pm$ 61,2	543,8 $\pm$ 81,0	309,7 $\pm$ 54,6	325,7 $\pm$ 42,6
Dişi Hipotiroidi Grubu	690,0 $\pm$ 54,2	536,2 $\pm$ 44,4	369,8 $\pm$ 32,7	424,4 $\pm$ 55,3

4.3 Hipotiroidinin Yüzme Hızına Cinsiyete Bağlı Etkisi:



Şekil 4.3 Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Hızının Grafiği

Yüzme hızının cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.3 ve Şekil 4.3 'de gösterilmektedir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi grup içi değişken olarak kullanılan “**Gün Değişkeninin**” etkisinin anlamlı olduğunu ($F_{3,255}=5,28$; $p<0.001$) ortaya koymuştur.

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresi, yüzme mesafesi parametrelerinin, hayvanların bireysel motor fonksiyonlarında ve cinsiyet farklılıklarından etkilenip etkilenmediği yüzme hızı değerlendirmesi ile ortaya konulmuştur.

Bireysel motor fonksiyonun öğrenme performansı üzerine etkisi yüzme hızı olarak ifade edildiğinde **grup faktörünün** anlamlı bir etkisi olduğu ($F_{3,255}=2,84$; $p=0.038$) görülmüştür.

Cinsiyetin anlamlı bir etkisinin olmadığı ($F_{3,255}= 0,45$; $p>0,05$) görülmüştür.

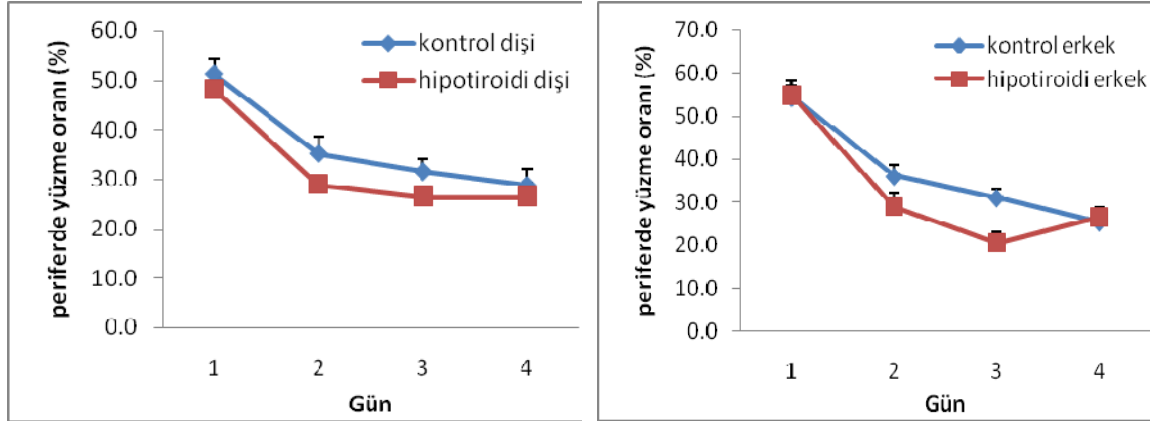
Grup x Cinsiyet etkileşiminin anlamlı olmadığı ($F_{3,255}= 0,15$; $p>0,05$) görülmüştür.

Yüzme hızını hipotiroidizm azaltmış, erkek ve dişi sıçanlar aynı hızda yüzme performansı göstermiş, hipotiroidizm etkisi cinsiyet farklılığından etkilenmemiştir.

Tablo 4.3 Morris su tankında yüzme hızının değişimi (cm/sn). Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün
Erkek Kontrol Grubu	21,5 $\pm$ 0,5	21,8 $\pm$ 0,7	21,4 $\pm$ 0,5	20,6 $\pm$ 0,6
Dişi Kontrol Grubu	22,3 $\pm$ 0,7	21,8 $\pm$ 0,8	21,7 $\pm$ 1,0	20,8 $\pm$ 1,3
Erkek Hipotiroidi Grubu	22,0 $\pm$ 0,5	21,3 $\pm$ 0,5	19,9 $\pm$ 0,6	21,3 $\pm$ 0,9
Dişi Hipotiroidi Grubu	22,6 $\pm$ 0,8	21,6 $\pm$ 0,9	19,9 $\pm$ 0,8	20,8 $\pm$ 0,8

4.4 Hipotiroidinin Tigmotaksis Davranışı Üzerine Etkisi



Şekil 4.4 . Morris Su Tankında Sıçanların Periferde Yüzme Oranının (Tigmotaksis) Grafiği

Periferde geçirilen sürenin (tigmotaksis) cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.6 ve Şekil 4.4 'de gösterilmektedir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi grup içi değişken olarak kullanılan “**Gün Değişkeninin**” etkisinin anlamlı olduğunu ($F_{3,255}=143,6$; $p<0.001$) ortaya koymuştur.

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresi, yüzme mesafesi parametrelerinin, hayvanların anksiyete düzeylerinden etkilenip etkilenmediğini tigmotaksis değerlendirmesi ile ortaya konulmuştur.

Anksiyete düzeyi tigmotaksis oranı olarak ifade edildiğinde, **grup faktörünün** ($F_{3,255}=3,55$; $p=0,015$) ve **cinsiyetin** ($F_{3,255}=3,20$; $p=0,024$) anlamlı bir etkisi olduğu görülmüştür.

Grup x Cinsiyet etkileşiminin anlamlı bir etkisinin olmadığı ($F_{3,255}=1,11$; $p>0,05$) görülmüştür.

Tablo 4.4 Morris Tankında Periferde Yüzme Oranı (Tigmotaksis). Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

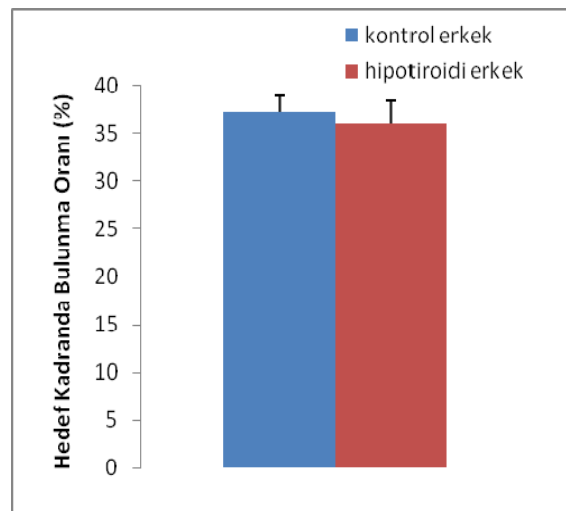
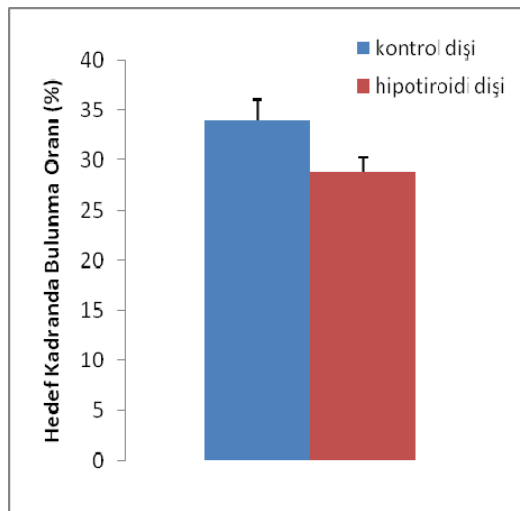
	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün
Erkek Kontrol Grubu	54,4 $\pm$ 2,6	35,9 $\pm$ 2,7	31,0 $\pm$ 2,1	25,4 $\pm$ 2,6
Dişi Kontrol Grubu	51,2 $\pm$ 3,1	35,2 $\pm$ 3,5	31,6 $\pm$ 2,6	28,8 $\pm$ 3,2
Erkek Hipotiroidi Grubu	54,8 $\pm$ 3,4	29,0 $\pm$ 3,0	20,7 $\pm$ 2,3	26,7 $\pm$ 2,1
Dişi Hipotiroidi Grubu	48,2 $\pm$ 1,7	29,0 $\pm$ 1,5	26,3 $\pm$ 2,2	26,5 $\pm$ 2,7

4.5 Hipotiroidinin Hedef Kadranda Bulunma Oranının Cinsiyete Bağlı Etkisi:

Tek varyanslı ANOVA testi ile yapılan karşılaştırmalarda; belleğin geri çağırılmasını gösteren prob denemelerinde **hipotiroidi grubunun kontrol grubuna** göre hedef kadranda geçirdiği oranda azalma eğiliminin olduğu fakat bu eğilimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($F_{3,07}=3,86$; $P>0,05$) görülmüştür.

Cinsiyet faktörünün anlamlı bir etkisinin olduğu ($F_{3,85}=8,45$; $p=0,005$) görülmüştür.

Grup x cinsiyet etkileşiminin anlamlı bir etkisinin olmadığı ($F_{3,85}=1,09$; $p>0,05$) görülmüştür.



Şekil 4.5 Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafikselsel Görünümü

Bellek performansını değerlendirmede kullanılan hedef alanda geçirilen zaman yüzde değerlerinin cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.7 ve Şekil 4.5'de gösterilmektedir.

Tek yönlü ANOVA testi, **4 grubun** değerleri arasında anlamlı bir farkın ($F_{3,88}=3,8$; $p=0,012$) olduğunu göstermiştir. Post Hoc Tukey testi, hedef kadranda dişi hipotiroidi grubunun erkek kontrol grubundan anlamlı düzeyde ($p=0,009$) daha az süre geçirdiğini göstermiştir.

Tablo 4.5 Morris su tankında prop denemesinde hedef kadranda bulunma oranı. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

	%
Erkek Kontrol Grubu	37,3 $\pm$ 1,6
Dişi Kontrol Grubu	33,9 $\pm$ 2,2
Erkek Hipotiroidi Grubu	36,0 $\pm$ 2,3
Dişi Hipotiroidi Grubu	28,8 $\pm$ 1,4*

* Erkek kontrol grubundan istatiksels olarak anlamlı olduğunu gösterir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada deneysel hipotiroidi geliştirilen sıçanlarda oluşan uzamsal öğrenme ve bellek bozukluklarında cinsiyetin etkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada “Propiltiourasil” erkek ve dişi sıçanlara 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde içme suları içerisinde 21 gün süre ile verilerek hipotirodi oluşturulmuştur. Her sıçan, 10 dakika ara ile günde 4 kez ve ardarda 4 gün Morris su tankında öğrenme denemelerine tabii tutulmuş; 5. gün ise prob denemesi gerçekleştirilmiştir. Prob denemesinde ise platform kaldırılmış ve sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verilmiştir. Öğrenme farklılıklarını ortaya koymada, sıçanın Morris su tankında platformu bulana kadar kat ettiği toplam yol uzunluğu, platformu bulma süresi parametreleri değerlendirilmiş olup bellek değerlendirmesinde ise

platformun kaldırıldığı hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin %'si cinsinden değerlendirilmesi kullanılmıştır.

Yüzme mesafesinin hipotiroidili grupta artması öğrenmeyi olumsuz etkilediğinin en iyi göstergesidir. Gruplar arası anksiyete farklılığına bağlı öğrenme etkilenmiş olabilir mi sorusuna cevap olarak tigmotaksis davranış testi yapılmıştır. Hipotiroidili grup sıçanlarının kontrol grubun sıçanlarından daha az anksiyeteli olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilmiştir. Bu veriden “hipotiroidili grupta kontrol grubundan anlamlı derecede azalmış öğrenme performansına anksiyetenin önemli etkisi yoktur” sonucunu çıkartabiliriz. Yada başka bir ifade ile hipotiroidi anksiyete dışındaki bir etki ile hipokampus fonksiyonunu etkilemiştir. Cinsiyet ayırımı yapılmaksızın hipotiroidili grubun platforma ulaşma süresi kontrol ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Yani her iki grubun sıçanları benzer sürelerde platforma ulaşmıştır. Platforma ulaşma sürelerinin cinsiyet farklılığından etkilenmesi öğrenme performansı değerlendirmesinde bu parametreyi kullanmamızı engellemiştir. Hipotiroidili grubun daha yavaş yüzmesi gruplar arası yüzme hızının istatistiksel anlamda farklı olmasına neden olmuştur. Hipotiroidi grubun kontrol grubuna göre hedef kadranda daha az süre geçirdiği bulunmuştur fakat bu farklılık cinsiyet faktöründen etkilendiği için değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte Post Hoc Tukey istatistiksel testinde hipotiroidili dişilerin kontrol erkek sıçanlardan hedef kadranda daha az süre kalmaları anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın asıl amacı hipotiroidizmli kadınların öğrenme-bellek bozukluğu ile hipotiroidizmli olmayan kadınların öğrenme – bellek bozukluğu yada hipotiroidizmli erkeklerin öğrenme-bellek bozukluğu ile hipotiroidizmli olmayan erkeklerin öğrenme – bellek bozukluğu aynı derecede midir, aralarında fark var mıdır sorusuna yanıt bulmaktır. Morris su testinde yapılan öğrenme ve bellek performans değerlendirmelerinin hiçbirisinde hipotiroidizmli dişi sıçanların öğrenme-bellek bozukluğu ile kontrol dişi performansı arasında ya da hipotiroidizmli erkek sıçanların öğrenme-bellek bozukluğu ile kontrol dişi grubunun performansı arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Her iki cinsiyette de hipotiroidizm öğrenme ve bellek performansını aynı derecede etkilemiştir.

Perinatal hipotiroidi oluşturdukları sıçanların serebral korteksinde kontrol grubuna göre androjen reseptör mRNA ekspresyonunun azaldığı ve T4 infüzyonunun ise bu durumu iyileştirdiği fakat hipokampusdaki androjen reseptörünün mRNA ekspresyonundaki

azalmayı ise değiştirmediği bildirilmektedir (68). Bu alışma hipotiroidili gruplarda cinsiyet farklılığının neden oluşmadığını kısmen açıklamaktadır.

Embriyonik ve perinatal dönemde hipotirodi yapılan sıçanlarda erişkin dönemde öğrenme ve hafızanın bozulduğu, bu bozulmanın erkeklerde dişlilerden fazla olduğu, hipotiroidili gruplarda androjen reseptör mRNA'sının kontrolden daha az olduğu bildirilmektedir (69).

Başka bir çalışmada beyin gelişimi sırasında dolaşımdaki testosteronun spasyal hafıza gelişiminde önemli rol oynadığını, seks farklılığına bağlı hafıza farklılıklarında testesteron hormonun etkili olduğu bildirilmektedir (70).

ğrenme-hafıza performansına yetişkin hipokampal nroenezisin etkisi yanında cinsiyet farklılıklarının da etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin hayvan ve insanın her iki cinsiyetleri için literatürde en çok rapor edilen spasyal öğrenmede erkeklerin dişilerden daha iyi performans sergilediği şeklinedir. Morris su tankı gibi uzamsal öğrenme testlerinde en iyi performans iyi bir hipokampüs bütünlüğünü gerektirmektedir. İlginçtir ki, uzamsal öğrenme sırasında dişilerin ve erkeklerin hipokampslerinde farklı aktivasyonlar gelişir ve bu cinsiyet farkı ile menstrual siklus arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır.

Nitekim, yapılan çalışmalar kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerdeki mental rotasyon ve spasyal yn bulmanın daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, kadınlarda fMRI kullanılarak ortaya konulan aktivasyon düzeyleri ve uzamsal yetenekleri değerlendirildiğinde her ikisinin de regly faz değişikliklerinden etkilendiğini göstermektedir. Regly faz aşamasındaki (yumurtalık hormon düzeyleri azaldığında süre içerisinde) dişilerin spasyal rotasyon testinde daha iyi oldukları, spasyal rotasyon çalışmalarındaki aktivasyon seviyelerinin, midluteal fazdaki dişilere kıyasla erkeklerin cevaplarına yakın olduğu şeklinde açıklamalar bulunmaktadır. Buradan çıkartılan sonuç erkeklere kıyasla kadınlardaki öğrenme-bellek performansındaki azalmanın sorumlusu östrojen hormonudur (71).

Galea ve McEwen, reme dönemleri sırasında (gonadal hormon seviyeleri yüksek olduğunda) hücre çoğalmasında erkek lehine cinsiyet farklılıkları olduğu bulmuştur ama bu durum üreme döneminde olmayan, yabani ayır tarla farelerinde araştırıldığında ise aynı farklılık bulunmamıştır. Bu gonadal hormonların seks bağımlı hücre proliferasyon farklılıklarını açıklamada ilginç bir bulgudur. Tanapat ve arkadaşları (1999) erkek ve proestrous olmayan dişilere kıyasla yüksek estradiol düzeylerine sahip olan proestrous dişilerin hücre çoğalmasının daha yüksek seviyelerde olduğunu bulmuştur. Ayrıca, proestrus boyunca BrdU enjekte edilen dişilerin, erkekler ve enjeksiyondan sonraki 14 gün ve üzeri günlerinde

proestrus olmayan dişilere kıyasla hücre sağ kalımının önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar ise nörogenez yada hücre sağ kalım olaylarında östrojenin önemini vurgulamaktadır. Farelerde yapılan bazı çalışmaların birinde farelerde dentat girus için nörogenezis - cinsiyet veya nörogenezis-adet döngüsü arasında ilişki bulunmamış, fakat başka çalışmalarda ise bulunmuştur (71).

Hafızayı kodlamak ve onu geri çağırabilmek yeni proteinlerin sentezi şart değildir, hafıza konsolidasyonu yeni proteinler gerektirir (48). Tiroid hormonu metabolik bir hormondur, proteinlerin katabolizmasını indükler. Hipotiroidizm oluşturulan yetişkin sıçan hipokampusünde fosforillenmiş mitojen aktive edilmiş protein kinaz ve Ca/kalmodulin bağımlı protein kinaz II seviyelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (72).

30 adet sıçanla yapılan çalışmada hipotiroidinin hayvanlarda working ve referans hafızayı olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Aynı çalışmada hipotiroidili grubun serum total antioksidant kapasitelerinin, hipokampus serotonin ve γ -aminobutirik asid (GABA) seviyelerinin kontrole göre azaldığı, hipokampuslerinde piramidal hücrelerde bozulma ve yaygın vaküoler dejenerasyon gibi yapısal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, hipotiroidide görülen öğrenme bozukluğu nedenini açıklamada başka bir yaklaşımdır (73).

Bu çalışmadaki amaç, erişkin hipotiroidisminin öğrenme ve hafıza üzerine yaptığı olumsuz etkiyi göstermek, bunda cinsiyet bağımlı etkinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

PTU ile hipotiroidi oluşturduğumuz hayvanlarda öğrenme- hafıza performansının bozulduğu, hipotiroidinin bu etkisini oluşturmada cinsiyet farklılığı göstermediği ortaya konulmuştur. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında tiroid hormonun öğrenme-hafıza üzerine olan etkisini açıklamada olası mekanizmaları ortaya koyacak çalışmalar devam etmektedir. O çalışmaların sürdürülmesinde bilgi verecek olan bu tez çalışması, aynı zamanda o çalışmalardan elde edilecek bilgiler ile ileride daha iyi yorumlanabilecektir.

6.KAYNAKLAR

1. Totterdell, S. and L. Hayes, *Non-pyramidal hippocampal projection neurons: a light and electron microscopic study*. J Neurocytol, 1987. 16(4): p. 477-485.
2. Carpenter, M.B. and J. Sutin, *Human Neuroanatomy*. 8 ed. 1983, Maryland: Williams & Wilkins Pres.
3. Routtenberg A, The substrate for long-lasting memory: if not protein synthesis, then what? Neurobiol Learn Mem, 2008; 89: 225-233.
4. Zhao C, Deng W, Gage F.H, Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis, 2008; 132: 645-660.
5. Curtis M.A, Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. Science, 2007; 315: 1243-1249.
6. Kempermann G, Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. Trends Neurosci, 2004; 27: 447-452.
7. Eriksson P.S, Neurogenesis in the adult human hippocampus, 1998; 4: 1313-1317.
8. Kempermann G, Gage F.H, Neurogenesis in the adult hippocampus. Novartis Found Symp, 2000; 231: 220-235.
9. Van Praag H, Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature, 2002; 415: 1030-1034.

10. Schinder A.F, Gage F.H, A hypothesis about the role of adult neurogenesis in hippocampal function. *Physiology (Bethesda)*, 2004; 19: 253-261.
11. Gould E, Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*, 1999; 2: 260-265.
12. Shors T.J, Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 2001; 410: 372-376.
13. Neves G, Cooke S.F, Bliss T.V, Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci*, 2008; 9: 65-75.
14. Becker S, A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. *Hippocampus*, 2005; 15: 722-738.
15. Wiskott L, Rasch M.J, Kempermann G, A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus*, 2006; 16: 329-343.
16. Aimone J.B, Wiles J, Gage F.H, Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*, 2006; 9: 723-727.
17. Prickaerts J, Learning and adult neurogenesis: survival with or without proliferation? *Neurobiol Learn Mem*, 2004; 81: 1-11.
18. Bernal J, Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm*, 2005; 71: 95-122.
19. <http://www.undergrad.ahs.uwaterloo.ca/~vmucci/hippocampus.html> (erişim tarihi: 29.01.2006)
20. AC., G. and H. JE., *Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus*, in *Medical Physiology*, Ç. H, Editor. 1987, Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti: İstanbul. p. 980-981.
21. Milad MR, Wright CI, Orr SP, et al, Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 2007; 62:446-454.
22. Bian F, Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal

cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. Brain Res 2006; 1075:68-80.

23. Rami A, Rabie A, Patel A.J, Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: cell acquisition in the dentate gyrus. Neuroscience, 1986; 19: 1207-1216.
24. Artis A.S, Experimental hypothyroidism delays field excitatory post-synaptic potentials and disrupts hippocampal long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampal formation and Y-maze performance in adult rats. Journal of Neuroendocrinology, 2012; 24: 422-433.
25. Songur A, Özen OA ve Sarsılmaz M, Hipokampus. Tıp Bilimleri Dergisi 2001;21: 427-430.
26. Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi. Mefu press, 1998: 226-229.
27. Kara İM. Fekal Peritonite Bağlı Sepsiste Hipokampustaki Morfolojik Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı . Bursa 2005: ss: 84.
28. (28 Nis 2013), Hipotiroid Hastalığı ve Tedavi Yöntemleri, www.saglikkitabi.org/-2, (erişim tarihi: 10.10.2014).
29. Lopes da Silva, Witter MP, Boeijinga PH, et al, Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. Physiol Rev, 1990;70:453-511.
30. Brodal A, Neurological Anatomy . Oxford University Press, 1981, ss: 584.
31. Noyan A, yaşamda ve hekimlikte fizyoloji (12), Palme yayıncılık-İstanbul 2007, ss: 1208.
32. Munoz A, Bernal J, Biological activities of thyroid hormone receptors. Eur J Endocrinol, 1997; 137: 433-445.
33. Zhang J, Lazar M.A, The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physiol, 2000; 62: 439-466.
34. Yen P.M, Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev, 2001; 81: 1097-142.

35. Hetzel B.S, Iodine and neuropsychological development. J Nutr, 2000; 493-495.
36. Gothe S, Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. Genes Dev, 1999; 1329-1341.
37. Wondisford F.E, Thyroid hormone action: insight from transgenic mouse models. J Investig Med, 2003; 51:215-220.
38. www.saglikkitabi.org/-2, tiroid nedir?, belirtileri nelerdir? (erişim tarihi: 23.10.2014),
39. troidhastaliklari.com/hipotroidizm/, hipotiroidizm, (erişim tarihi: 22.10.2014)
40. www.estambul.com/hipotiroidizm-nedir-belirtileri-378927.html#VCm_zZSzjig, tiroid hastalıkları-hipotiroidizm. (erişim tarihi: 12.10.2014)
41. www.saglik.net/hipotroidizm.html, hipotiroidizm tedavi yöntemleri. (erişim tarihi: 11.10.2014)
42. Carpenter MB and Sutin J, Human Neuroanatomy. 8th edition ed. W.a.W. Press. 1983.
43. Ganong, W.F., *Review of Medical Physiology*. 1995, USA: Appleton-Lange. 1995: ss:768.
44. Buzsaki, G., *Theta oscillations in the hippocampus*. Neuron, 2002. 33(3): 325-340.
45. Rose GM, Dunwiddie DV. Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. Neurosci Lett, 1986; 69: 244-248.
46. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol, 1973; 232: 331-356.

47. Pavlides C, Greenstein YJ, Grudman M, et al. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res*, 1988;439: 383-387.
48. Huerta PT, Lisman JE. Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature*, 1993;364:723-725.
49. Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. Stimulation on the positive phase of hippocampal theta rhythm induces long-term potentiation that can be depotentiated by stimulation on the negative phase in area CA1 in vivo. *J Neurosci*, 1997; 17: 6470-6477.
50. Tokumoto Y.M, Posttranscriptional regulation of p18 and p27 Cdk inhibitor proteins and the timing of oligodendrocyte differentiation. *Dev Biol*, 2002; 245: 224-234.
51. Lezoualc'h F, Inhibition of neurogenic precursor proliferation by antisense alpha thyroid hormone receptor oligonucleotides. *J Biol Chem*, 1995; 270: 12100-12108.
52. Muller Y, Thyroid hormone promotes BCL-2 expression and prevents apoptosis of early differentiating cerebellar granule neurons. *Int J Dev Neurosci*, 1995; 13: 871-885.
53. Anderson G.W, Schoonover C.M, Jones S.A, Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid*, 2003; 13: 1039-1056.
54. Gould E, Adrenal steroids regulate postnatal development of the rat dentate gyrus: II. Effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on cell birth. *J Comp Neurol*, 1991; 313: 486-493.
55. Gould E, Woolley C.S, McEwen B.S, The hippocampal formation: morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 1991; 16: 67-84.
56. Farwell A.P, Dubord-Tomasetti S.A, Thyroid hormone regulates the extracellular organization of laminin on astrocytes. *Endocrinology*, 1999; 140: 5014-5021.

57. De Escobar G.M, Obregon M.J, Del Rey F.E, Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*, 2007; 10: 1554-1570.
58. De Escobar G.M, Obregon M.J, Del Rey F.E, Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004; 18: 225-248.
59. Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H, Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci*, 2010; 87: 521-536.
60. Kandel E.R, The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001; 294: 1030-1038.
61. Robertson LT, Memory and the brain. *J Dent Educ*, 2002;66:30-42.
62. Cheng J, Neurobehavioural effects, redox responses and tissue distribution in rat offspring developmental exposure to BDE-99. *Chemosphere*, 2009; 75: 963-968.
63. Lombroso P, (Learning and memory). *Rev Bras Psiquiatr*, 2004; 26: 207-210.
64. Morgado I, (The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances). *Rev Neurol*, 2005; 40: 289-297.
65. Rudy J.W, Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. *Learn Mem*, 2009; 16: 573-585.
66. D'Hooge R, De Deyn P.P, Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory, *Brain Res Brain Res Rev*, 2001; 36: 60-90.
67. Vara H, Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. *Neuroscience*, 2002; 110: 19-28.
68. Ji C. et al. Expression of androgen receptor gene in cerebral cortex and hippocampus of rats with perinatal hypothyroidism. 2005 Jul; 34(4):293-297.
69. Ji C, Huang XW, Yang RW. Behavioral development in adolescent rats of perinatal hypothyroidism and its relations to androgen receptor gene expression in hippocampus. 2008 May; 37(3):283-288.

70. Roof RL. Neonatal exogenous testosterone modifies sex difference in radial arm and Morris water maze performance in prepubescent and adult rats. Behav Brain Res. 1993 Feb 26;53(1-2):1-10.
71. , Epp JR et al. Hippocampus-dependent learning influences hippocampal neurogenesis. Front Neurosci. 2013 Apr 16;7:57. doi: 10.3389/fnins.2013.00057. eCollection 2013.
72. [16] Bu yazı Physiology & Behavior Volume 91, Issues 2–3, 8 June 2007, Pages 290–298 dan alındı bu makaledeki 16 nolu referans **HOCAM BU MAKALEYİ BULAMADIM.**
73. Abd Allah ES et al. The effect of omega-3 on cognition in hypothyroid adult male rats, Acta Physiol Hung. doi: 10.1556/APhysiol.101.2014.3.11. 2014 Sep;101(3):362-76.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Nesrin YILDIZ

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri : 28.01.1984 Kırıkhan-HATAY

Medeni Durumu : Evli

Gsm: 05322074301

E-Posta : nesrin_kayar@hotmail.com

Adres : Fatih mah. Sokullu Mehmet Paşa cad. No:50/18
Sarımazı/Belen/HATAY

EĞİTİM:

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lise		

İŞ TECRÜBELERİ :

Yıl:	Kurum:	Görev:
2011-Halen		
Yabancı Dil:	İngilizce	

