

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

HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARDA
UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINA
CİNSİYETİN ETKİSİ

Hazırlayan
Hikmet Fırat ÖRNEK

Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN

Yüksek Lisans Tezi

Şubat 2014
KAYSERİ

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

HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARDA
UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINA
CİNSİYETİN ETKİSİ

Hazırlayan
Hikmet Fırat ÖRNEK

Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2013-4378 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Şubat 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: Hikmet Fırat ÖRNEK

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme performansına cinsiyetin etkisi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Danışman

Hikmet Fırat ÖRNEK

Prof. Nurcan DURSUN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Nurcan Dursun danışmanlığında **Hikmet Fırat ÖRNEK** tarafından “**Hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme performansına cinsiyetin etkisi**” 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**

Üye : **Prof. Dr. Cem SÜER**

Üye : **Prof. Dr. Narin LİMAN**

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 Kalender ÖZDOĞAN, Şehrazat KAVRAAL, Soner BİTİKTAŞ ve Burak TAN'a, yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ, Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU, Prof. Dr. Nazan DOLU ve Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e, deney hayvanlarının bakımında gösterdikleri emekler için DEKAM personeline, iş arkadaşlarıma bana destek olan ve daima yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Hikmet Fırat ÖRNEK

Kayseri, Şubat 2014

HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARDA UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINA CİNSİYETİN ETKİSİ

Hikmet Fırat ÖRNEK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı,

Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2014

Danışman : Prof.Dr.Nurcan DURSUN

KISA ÖZET

Yetişkin tip hipertiroidide görülen öğrenme ve bellek bozuklukları, deney hayvanı çalışmaları ile de ortaya konmaktadır. Bu çalışmada deneysel hipertiroidi geliştirilen sıçanlarda oluşan uzamsal öğrenme ve bellek bozukluklarında cinsiyetin etkisi araştırılacaktır. Deneysel çalışmalar, yetişkin dönemde dentat girusta devam eden nöroenezin tiroid hormonlarının az yada çok salgılanmasından etkilenebileceğini göstermektedir. Bu da tiroid hormonlarının, hipokampusün kontrol ettiği bilişsel süreçlerdeki önemine işaret eder.

Çalışmamızda, hipertiroidi grubuna 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde hazırlanan L-Tiroksin, 1 ml hacim içinde ip yoldan 21 gün süre ile verildi. Serum T4 düzeyleri hipertiroid ve kontrol grubu sıçanlardan alınan kan örneklerinde ölçüldü. Kontrol grubuna göre hipertiroidili grupta serum T4 seviyeleri yüksek bulundu. 21 gün süren L-Tiroksin uygulamasunun sonunda, 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 edildi.

Bulgular değerlendirildiğinde, öğrenme periyodunda sıçanın Morris su tankında platformu bulana kadar kat ettiği toplam yol uzunluğu, platformu bulma süresi, yüzme hızı, test periyodunda ise platformun kaldırıldığı hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin %'si cinsinden değerleri istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık için olasılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Morris su tankı testinde kaçış süresi, yüzme mesafesi ile yüzme hızı değerlendirildiğinde, hipertiroidili sıçanlarda kontrol gruplarına göre farklılık bulunmadı. Uzamsal öğrenme performansında dişi ve erkek hipertiroidili sıçanlar arasında önemli farklılık bulunmadı.

Morris su tankı testinde platformun kaldırıldığı kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin %'si cinsinden değerleri karşılaştırıldığında, hipertiroid sıçanlarda kontrol gruplarına göre farklılık bulundu. Uzamsal bellek performansında dişi ve erkek hipertiroidili sıçanlar arasında farklılık bulundu.

Çalışmamızın bulguları hipertiroidinin, hipokampal bağımlı uzamsal belleği iki cinsiyettede bozduğunu, fakat erkek sıçanların dişi sıçanlardan daha fazla etkilendiği bulunmuştur. Hipertiroidi uzamsal öğrenmeyi iki cinsiyettede farklı etkilememiştir.

Sonuç olarak, hipertiroidinin hipokampal bağımlı bellek performansını her iki cinsiyettede etkilediği gösterilmiştir. Erkek sıçanlar daha fazla etkilenmiştir. Bu farklı etkide cinsiyet hormonlarının rolünün olması muhtemeldir ancak bu konuda daha ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

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

THE EFFECT OF GENDER SPATIAL LEARNING PERFORMANCE OF HYPERTHYROID RATS

Hikmet Fırat ÖRNEK

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology,

Master Thesis, February 2014

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

Experimental animal studies exhibit the impairment of learning and memory which occurs in adult-type hyperthyroidism. The aim of this study was to investigate the sex differences on spatial learning and memory which occurs in hyperthyroid rat model. Experimental studies show that adult neurogenesis in the subgranular zone in dentat gyrus may be influenced by less or more thyroid hormone secretion. This also indicates the importance of thyroid hormones in cognitive processes that are controlled by hippocampus.

In this study, L-Thyroxine in a dose of 0,2 mg/kg in a volume of 1 ml was given to the hyperthyroid group for 21 days. Serum T4 levels were measured in blood taken from hyperthyroid and control groups, serum T4 levels were higher in the hyperthyroid groups than the control groups. After 21-day supplemented L-Thyroxine, 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 the learning, total path length the rats followed in Morris water tank until finding the platform, time for finding the platform and swimming speed percentage of the time spent at the target quadrant at which the platform was removed to total time spent in the tank during test period were statistically analyzed. Probability value for statistical significance was accepted as $p < 0,05$.

Morris water maze test indicated that the escape latency, distance moved, swimming velocity in the morris water tank were not different in hyperthyroid rats compared with control. There were no significant difference between the female and male hyperthroid rats at spatial learning performance.

Morris water maze test indicated that the total time spent in the platform removed tank during the test period were different in hyperthyroid rats compared with control. There were significant difference between the female and male hyperthroid rats at spatial memory performance.

The findings of this study have shown that hyperthyroidism were occurred deteriorate hippocampal dependent spatial memory in both female and male rats but especially male rats were more affected than females. Hyperthyroidism were not affected spatial learning in both female and male rats.

Consequently, it was demonsrated that hyperthyroidism were influenced hippocampal depented memory performance differently in two genders. Male rats were more affected. It is possible to have a contribution of sex hormones in this effect however future studies are needed.

Keywords : Hyperthyroidism; 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	2
2.1 TIROID BEZİ	2
2.1.1 Tiroid Hormonlarının Sentezi	3
2.1.2 Tiroid Hormonlarının Sentez Mekanizması	6
2.1.3 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması	7
2.1.4 Tiroid hormonları ve Nörogenez	8
2.1.5 Nörogenezin Tiroid Hormonları Tarafından Kontrolü	10
2.1.6 Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme	11
2.2 HİPOKAMPÜS	11
2.2.1 Hipokampüsün İşlevsel Anatomisi	12
2.2.2 Hipokampüsün Histolojik yapısı	13
2.2.3 Hipokampüsün Nöronları	14
2.2.4 Hipokampüsün Nöronal Bağlantıları: Papez Devresi	15
2.2.5 Hipokampüsün Fizyolojisi	17
2.2.6 Bellek İşlevindeki Rolü	17

2.3 ÖĞRENME VE BELLEK	18
2.3.1 Sınıflama	18
2.3.2 Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Deney Hayvanları ve Gruplama	20
3.2 Hipertiroidi oluşturma	21
3.3 Serum T4 Düzeylerinin Ölçümü.....	21
3.4 Morris Su Tankı Uygulaması	21
3.5 İstatistiksel Değerlendirme	23
4.BULGULAR	24
4.1 Hayvanların ağırlık değerleri.....	24
4.2 Serum T4 düzeyleri	25
4.3 Hipertiroidinin Kaçış Süresine Cinsiyete bağlı etkisi	26
4.4 Hipertiroidinin Yüzme Mesafesine Cinsiyete bağlı etkisi	27
4.5 Hipertiroidinin Yüzme Hızına Cinsiyete bağlı etkisi.....	28
4.6 Hipertiroidinin Hedef Kadranda Bulunma Oranına Cinsiyete bağlı etkisi	29
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	30
6.KAYNAKLAR	33
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Tiroid Bezi.....	2
Şekil 2.2	Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü	3
Şekil 2.3	Tirozin, MIT, DIT, T3 ve T4'ün yapısı.....	4
Şekil 2.4	TSH Hormonun yolakları	6
Şekil 2.5	Tiroid hormon etki mekanizması.....	8
Şekil 2.6	Hipokampüste erişkin Nörogenez	9
Şekil 2.7	Hipokampus.	12
Şekil 2.8	Hipokampusün anatomik şematik görünümü.	12
Şekil 2.9	Hipokampusün histolojik görünümü ve tabakaları.....	14
Şekil 2.10	Hipokampusün Piramidal Nöronu	15
Şekil 2.11	Papez devresi.....	16
Şekil 2.12	Beyinde net belleğin oluşumu	19
Şekil 3.1	Morris Su Tankı	22
Şekil 3.2	Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.....	23
Şekil 4.1	Morris Su Tankında Sıçanların Kaçış Süresinin Grafiği	26
Şekil 4.2	Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafiği	27
Şekil 4.3	Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Hızının Grafiği	28
Şekil 4.4	Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafiksel Görünümü	29
Tablo 4.1	Sıçanların Vücut Ağırlık Değerleri	24
Tablo 4.2	Serum T4 düzeyleri	25
Tablo 4.3	Morris su tankında sıçanların kaçış süresi	26
Tablo 4.4	Morris su tankında yüzme mesafesinin değişimi.....	27
Tablo 4.5	Morris su tankında yüzme hızının değişimi.....	28
Tablo 4.6	Morris su tankında prop denemesinde hedef kadranda bulunma oranı	29

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

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yapılan alışmalar, yetişkin dönemde ortaya çıkan tiroid hormon dengesizliklerinin geçici demansın en önemli nedenlerinden biri olduğunu ve tiroid hastalıklarının öğrenme ve bellek bozuklukları ile olan bağlantısını göstermektedir. Bu çalışmada deneysel hipertiroidi geliştirilen sıçanlarda oluşan uzamsal öğrenme ve bellek bozukluklarında cinsiyetin etkisi araştırılacaktır.

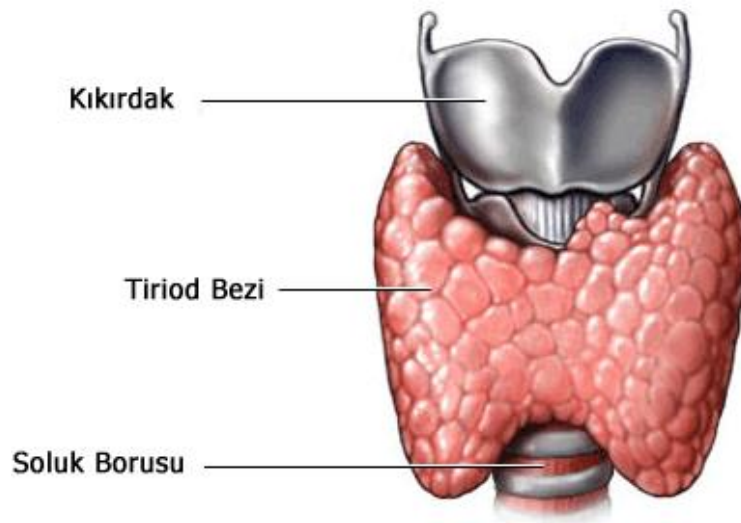
alışmalar, yetişkin erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılacaktır. Sıçanların hipokampüs bağımlı öğrenme ve bellek performansları Morris su tankında test edilecektir. Bu test dört ardıl gün yapılacak olan 16 öğrenme denemesini ve 24 saat sonra yapılacak olan bir prob denemesini kapsayacaktır. Test, tank içinde yeri tüm denemelerde sabit tutulan gizli bir platformun yerinin öğrenilmesi esasına dayanır. Sıçanların Morris su tankı performansı bir video-izleme ve değerlendirme sistemi ile kayıt altına alınacaktır. Elde edilen görüntünün özel bir yazılım ile analizi sonucunda sıçanların platformun yerini bulma süreleri (kaçış süresi), platformu bulmak için kat ettikleri mesafe (yüzme mesafesi), yüzme hızı ve platformun bulunduğu alanda geçirdikleri süre (prob denemesi yada hedef kadranda geçirilen sürenin yüzdesi) değerleri saptanacaktır. Bu veriler iki faktörlü (cinsiyet x ilaç) tekrarlayan ölçümler ile (gün) ANOVA testi ile analiz edilecektir.

Proje bulgularının analizinde platformun bulunma süresinde ve bulmak için kat edilen yol mesafesinde günler arasında oluşan azalmalar, sıçanların öğrenme performansını gösterecektir. Probe denemesinde sıçanın platformun bulunduğu kadranda geçirdiği süre bellek performansını gösterecektir.

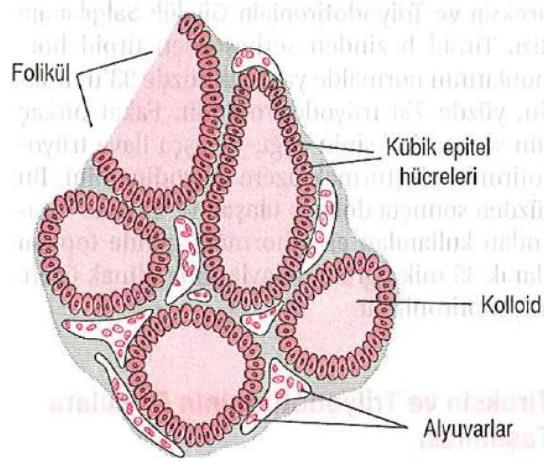
2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

Tiroid bezi, boynun ön, orta kısmında yer alan hormon salgılayan bir organdır. Ortama 20-30 gr ağırlığında olup, 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. Fetal yaşamın erken dönemlerinde işlevsel hale gelir, bu durum beyin hücrelerinin gelişimi üzerine olan etkileri ile uyumludur. Tiroid bezi kan damarlarınca çok zengindir. 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. Follikül hücreleri, tiroid hormon sentez ve salgısının hemen her fazına katkıda bulunur (1).



Şekil 2.1 Tiroid Bezi



Şekil 2.2 Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü

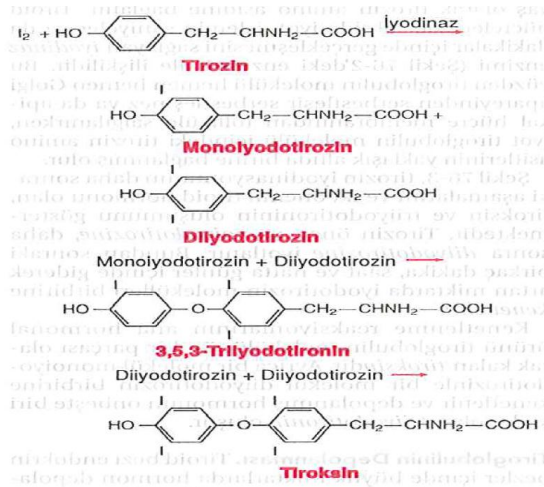
2.1.1 Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonları tirozin amino asidini 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 (2). İyot follikül hücrenin 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 hücrenin 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 hücrene taşır. İyodür kolloide geçer geçmez tiroid peroksidaz enzimi ile iyot formuna (I^0) dönüşür (3,4). Bu enzim hidrojen peroksit ile çalışır. Hücrenin apikal zarına gömülü veya tutulmuş halde bulunur.

Tiroid hormonu sentezi için gereken bir diğer molekül tiroglobülini. Tiroglobülin için gerekli olan aminoasitler kandan alınır, granüler endoplazmik retikulumda ve golgi de tiroglobülin sentezlenir. Tiroglobülin kendisi bir glikoproteindir (5). 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 tetraiyyodotironin (T4), bir MIT bir DIT ile birleşirse triiyodotironin (T3) olarak isimlendirilir. Bu birleşmeye eşleşme (coupling) denir.

Kolloid içerisinde tiroglobulin üzerinde tiroid hormonları sentezlenmiş olarak bekler. Kolloidde bekleyen tiroglobulin hücrenin apikal membranından sitoplazmasına reseptör aracılı endositozla (veziküller halinde) alınır. Buradaki reseptör **megalın** 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 yada 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 yada 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 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.

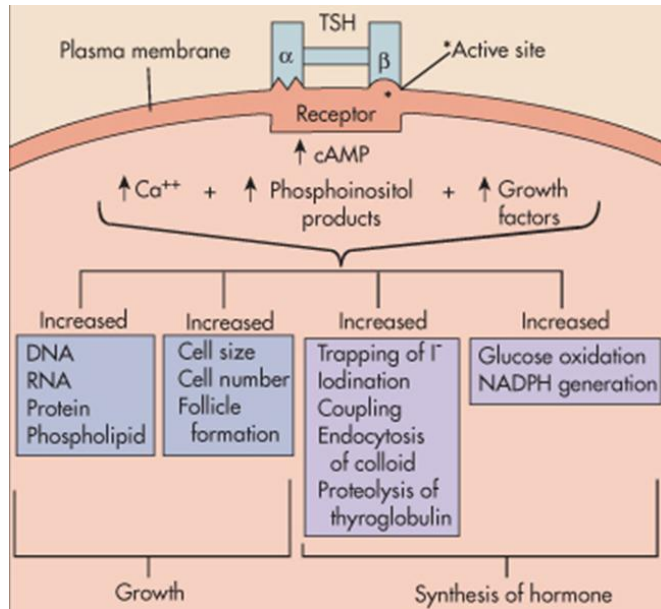
Dolaşımdaki T4'ün %100'ü tiroid bezinden salgılanır. T3'ün ise %25'i tiroid bezinden salgılanır. Kalan %75'i ise periferde T4'den T3'e dönüşür. T4'ün yarılanma ömrü 6-7 gün, T3'ün yarılanma ömrü ise 1 gündür. T4, T3 için depo görevi görür. Asıl etkin fonksiyon gösteren ve güçlü olan T3 hormonudur. T4 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(TBG) 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 (6).

Tiroksin Bağlayan Globulin(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.

2.1.2 Tiroid Hormonlarının Sentez Mekanizması

Hipofizden salgılanan 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 yolları.

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

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, tiroidden hormon salgısını azaltır, tiroksinin periferale deiyodinizasyonunu azaltır. Dolayısıyla uzun süre lityum kullanan hastalarda hipotiroidi gelişme riski yüksektir (7).

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.

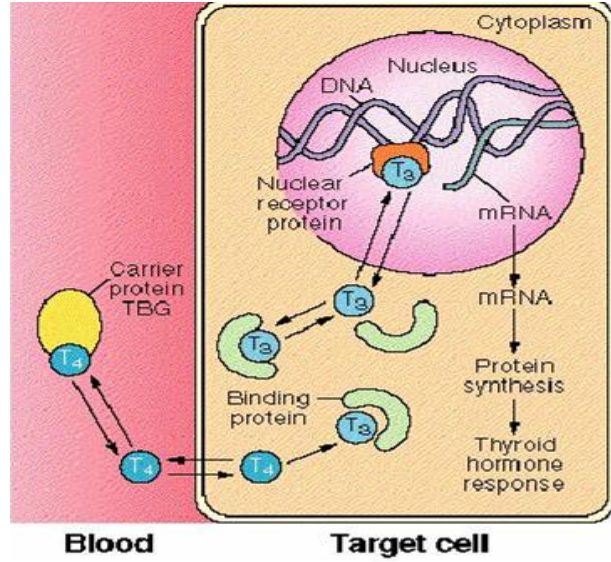
Tiyosiyanat, perklorat, perteknatat ve nitrat ise NIS sistemi için iyotla yarışa girer ve iyot alımını engeller. Karadeniz bölgesindeki gıdalarda (kara lahana) bu maddeler çok bulunur. Hormon sentezlenemediği için bölgede guatr görülür. Guatra sebep olan maddelere guatojenik maddeler denir.

2.1.3 Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonunun reseptörleri, vücut hücrelerinin çoğunun çekirdeklerinde bulunur. Reseptörlerinin yaygın dağılımı nedeni ile T3 ve T4'ün etkileri de yaygındır ve 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).

T4'ün çoğu hücreye girdiğinde iyodunu kaybederek T3'e döndüğünden genelde reseptör bağlama alanlarının çoğu T3 tarafından işgal edilir. Tiroid hormonu reseptörleri (THR), steroidler, vitamin D3, retinoik asit, prostaglandinler, terpenler, farnesoids ve yağ asitleri gibi maddelerin de reseptörünü içeren, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve 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 baskılarlar (2).

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 adresinden alınmıştır).

2.1.4. Tiroid hormonları ve 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 hipokampusun subgranüler bölgesi ile (SGZ) sınırlıdır (8). Nörogenез bu iki bölgede erişkin yaşam boyunca devam eder (9).

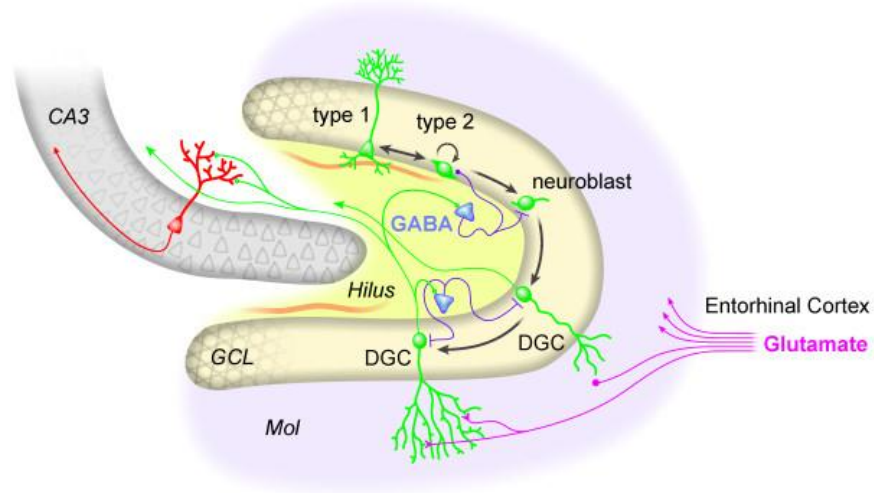
Embriyonik dönemde, Merkezi Sinir Sistemi, Ektoderm tabakasının sinir tüpünün duvarlarından gelişir (nörilasyon). Gelişim, hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşması şeklinde 3 aşamada gerçekleşir. Hücre çoğalması, yeni hücrelerin üretilmesidir. Hücre göçü, yeni oluşturulan hücrelerin son varış 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 (10).

Erişkin nörogenezde, yeni nöral tabakaları oluşmaz, oluşmuş olan tabakalara yeni olgunlaşmış nöronlar eklenir (11). Hipokampus, insanlar dahil çeşitli memeli türlerinde yetişkin dönemde yeni nöronlar yapma yeteneği gösteren birkaç beyin bölgesinden biridir (12,13). 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 (14).

Yetişkin hipokampüste, yeni doğan nöronların üretimi hipokampal fonksiyonda önemli bir rol oynar (15,16). Çeşitli çalışmalar, hipokampal bağımlı öğrenme ve bellekte hipokampal nörogenezin rolü olduğuna işaret etmektedir (17,18).

Yeni nöronların bellek kapasitesini arttırdığı (19), anılar arasındaki karışıklığı azalttığı (20) veya zamanla anılara yeni bilgiler eklediği (21) bildirilmişse de bazı çalışmaların bulguları bu fikri desteklememektedir (22). Hipokampüsta erişkin nörogenezin başlıca hücre ve aşamaları Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6 Hipokampüste erişkin Nörogenez.

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.

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

2.1.5 Nörogenezin 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 (23). Tiroid hormonunun oligodendrosit öncüllerinin üretimini azalttığı ve oligodendrosit farklılaşmasında kritik rol oynadığı bilinmektedir (24).

Gelişim süresince $THRa$ 'nın blokajı nörojenik öncül üretimini inhibe eder (25). Ek olarak, tiroid hormonu nöronal progenitörlerin postmitotik canlılığını sürdürmesini azaltır (26) ve ayrıca onların göçünü, dallanmasını ve spesifik fenotipik işaretleyicilerin ifadesini etkiler (27,28). Tiroid hormonunun astrositlerin gelişimi süresince olgunlaşmalarını ve morfolojilerini düzenlediği gösterilmiştir (29,30)

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 (12-14ncü haftalar) önce plasentadan geçebilen maternal tiroid hormonlarına tam olarak bağımlıdır ve tiroid hormon takviyesi kalıcı beyin hasarlarını engeller (31,32). Fetal tiroid hormon sekresyonu anormal olsa bile maternal transfer, nöronal gelişimde koruyucu bir rol oynar (32).

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 (33-35). Ancak gebeliğin ilk yarı dönemi boyunca maternal tiroid hormonu üretimindeki eksiklik kretinizm denen tablonun oluşmasına neden olur. Yapılan bir çalışma nörogenez 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 (29).

Hipokampüsteki Tiroid hormonları yetişkin nörogenezden sorumlu olabilir (36-39). Tiroid hormonu yoksunluğu dentat girus hücre sayısını azaltırken anormal nöronal göçe ve olgunlaşmaya sebep olur (40, 41). T3 nükleer reseptör eksikliği veya mutasyonu erişkin hipokampal yapıyı ve hipokampus bağımlı davranışı değiştirir (42, 43). $THR\alpha$ eksik farelerde bozulmuş nörogeneze bağlı davranış değişiklikleri ve bilişsel kusurlar bildirilmiştir (44).

2.1.6 Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme

Tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerinin öğrenme ve hafızayı etkilediği bilinmektedir (45). 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 (46). Uzamsal öğrenme ve hafıza bozukluğu genetik olarak hipotiroid hyt/hyt farelerde ve doğuştan hipotiroid hayvanlarda belirlenmiştir (46).

Sinir sistemi gelişimi süresince, tiroid hormonu nöronal ve glial progenitörler üzerinde onların çoğalmalarını, canlı kalmalarını ve farklılaşmalarını düzenleyerek kayda değer etkiler ortaya koyar (47). Beyin gelişiminin kritik safhası süresince tiroid hormonu eksikliği, ciddi bilişsel ve nörolojik bozukluklara katkı yapan köklü ve sıklıkla geri dönüşümsüz morfolojik kusurlar ile ilişkilidir (48).

Tiroid hormonunun gelişimsel etkilerinin çok iyi anlaşılmasına rağmen, yetişkin beyni üzerine etkisi diğerlerine oranla anlaşılammıştır (49, 50). 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 (38).

2.2 HİPOKAMPÜS

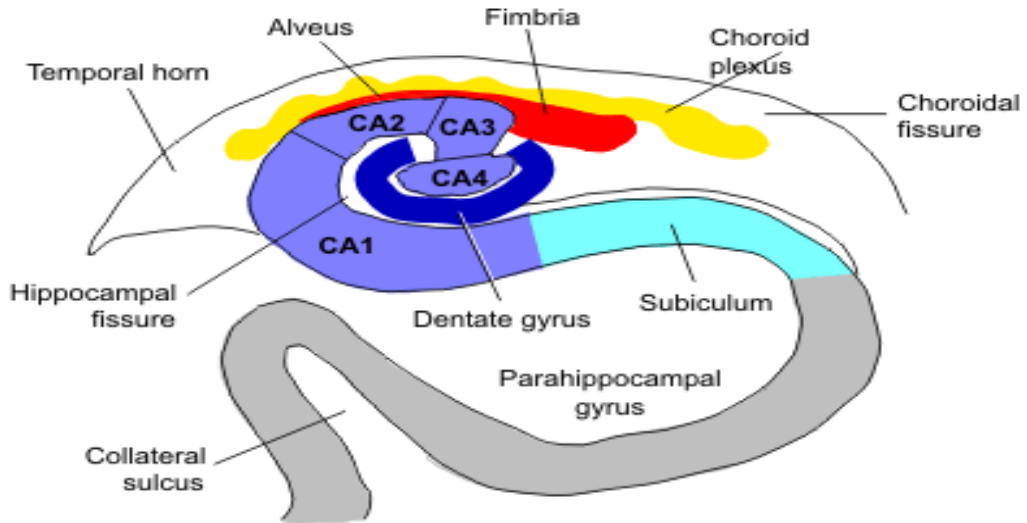
Hemen her türlü duyusal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma v.s.) küçük bir alan dahi olsa, hipokampusu aktive eder. Buna karşılık hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Böylece hipokampus, gelen duyusal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinde geçiren ek bir kanal rolü oynar (51,52).

2.2.1 Hipokampüsün İşlevsel Anatomisi

Hipokampüs, anatomik olarak 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. Denizatına benzediği için bu isimle anılır. Hipokampüsün bir ucu amigdaloid çekirdeklerle bitişirken diğer kenarlarından biri temporal lobun ventromediyal korteksini oluşturan parahipokampal girusla kaynaşır (52). Esas hipokampüs *Cornu Ammonis* (CA) diye adlandırılan 3 alan (CA1, CA2 ve CA3) ve hilus (CA4)’ dan meydana gelir. Hipokampüs ve yoğun bağlantılarla ilişkili olduğu subikular kompleks (subikulum, pre- ve parasubikulum) ve entorinal korteksle beraber hipokampal formasyonu oluşturur. Şekil 2.8, Hipokampüsün anatomik yapılarını göstermektedir.



Şekil 2.7 Hipokampüs



Şekil 2.8 Hipokampüsün anatomik şematik görünümü.
(<http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/br-800epi.htm> adresinden alınmıştır)

2.2.2 Hipokampüsün histolojik yapısı

Hipokampüs üç tabakalı bir yapı gösterir, bunlar stratum polimorfik, stratum piramidale ve stratum molekülerdir. Bu tabakalardaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka da oluşur (53). Böylece, ventrikülün yüzeyini döşeyen ependim hücrelerinin hemen altında alveustan içe doğru Stratum oriens, Stratum piramidale, Stratum radiatum, Stratum lakunosum ve Stratum moleküler oluşur. Bu tabakalar Şekil 2.9'da görülmektedir.

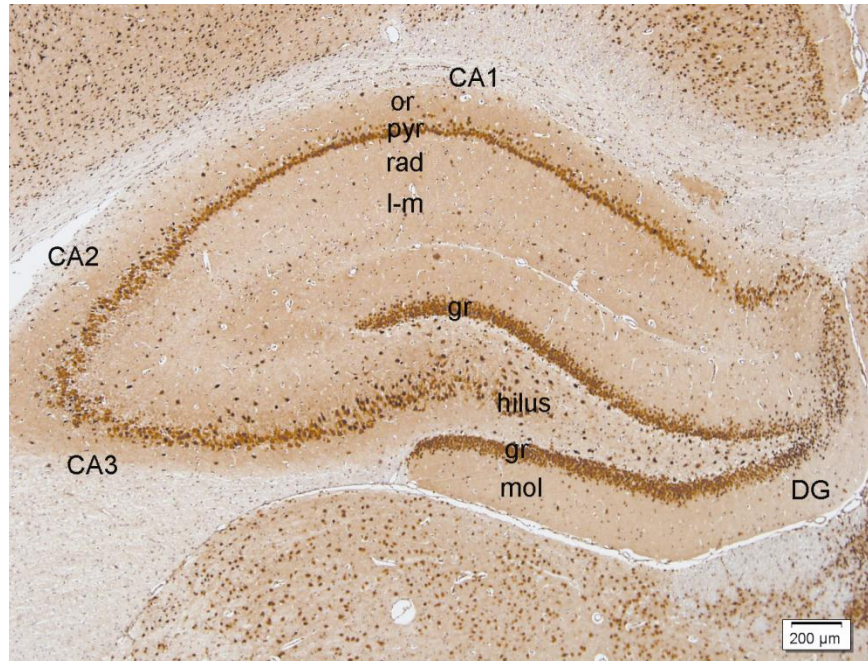
Stratum Polimorfik (stratum oriens), hipokampüsün en dış tabakasıdır, alveusla stratum piramidale arasında yer alır. Stratum oriens olarak da adlandırılan bu tabaka nonpiramidal hücrelerce zengindir (54). Görünümü itibarıyla neokorteksin VI tabakasına benzer. Stratum oriens, lifleri ve polimorfik hücreleri içeren iç ve dış zonlara ayrılabilir. Stratum polimorfik dış zonundaki nöronların aksonları moleküler 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 terkederler (53).

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 (53). Bilim adamları "Cornu Ammonis" in baş harflerini kullanarak hipokampüsü "CA" ile ifade etmişlerdir. Hipokampüs hücre morfolojisindeki değişikliklerden dolayı farklı alanlara bölünmüştür. Bu alanlar, CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak adlandırılmıştır. Bunlardan CA1 subikulumu, CA4 ise dentat girusa en yakın olan alandır (55).

Stratum Molekölare, çok az sayıda nöron içerir ve Stratum radiatum, Stratum molekölare ve Stratum lakunozum olmak üzere üç alt tabakadan yapılmıştır.

Stratum radiatum, geniş bir ağ yapısında olup piramidal tabakanın sınırından ışınsal olarak uzanan dallara sahiptir. Stratum molekölare ve stratum lokunozum ise bazen diğer tabakalardan gelen zengin bir lif ağı içeren tek bir lamina olarak da kabul edilmektedir. Hipokampüse, entorinal alandan gelen önemli afferent lifler stratum lokunozum - molekölarede sonlanmaktadır (53).

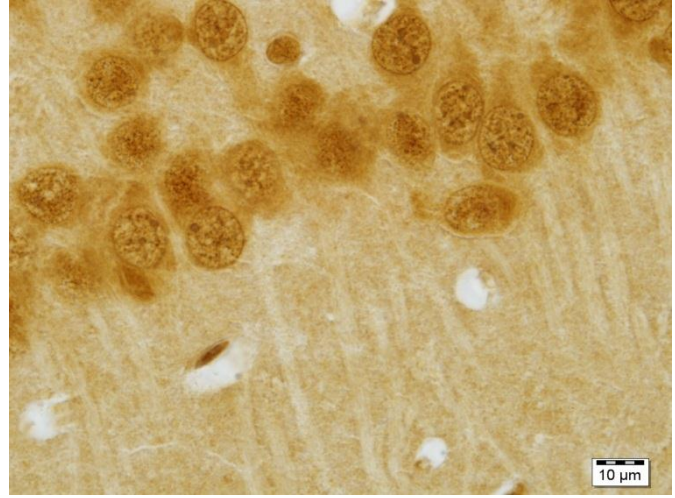
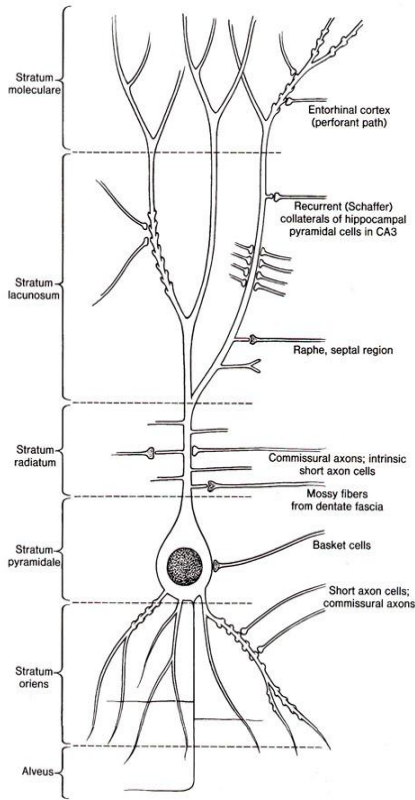


Şekil 2.9 Hipokampüsün histolojik görünümü ve tabakaları

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.)

2.2.3 Hipokampüsün Nöronları

CA bölgelerinin esas nöronu piramidal nöronudur. Bu nöronun soması, stratum piramidaleye yerleşir ve dentritleri bazal tabakalara (Stratum oriens ve alveolus), akson ve dallanmaları ise apikal tabakalara (Stratum Radiatum, lakunozum ve molekölare) yönelir. Akson dalları, stratum molekölarede entorinal korteksten (perforant yol); stratum lakunosumda CA3'den gelen (Schaffer kollateral) ve stratum radiatumda karşı hipokampüsten gelen kommissural aksonlar ve dentat girustan gelen aksonlar (yosunsu lifler) ile akso-aksonal sinapslar yapar. Soması sepet hücreleri ile ve dentritleri ise Stratum orienste kısa akson hücreleri ile bağlantı gerçekleştirir (56). Tüm bu sinapslar Şekil 2.10'da 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 alınmıştır.)

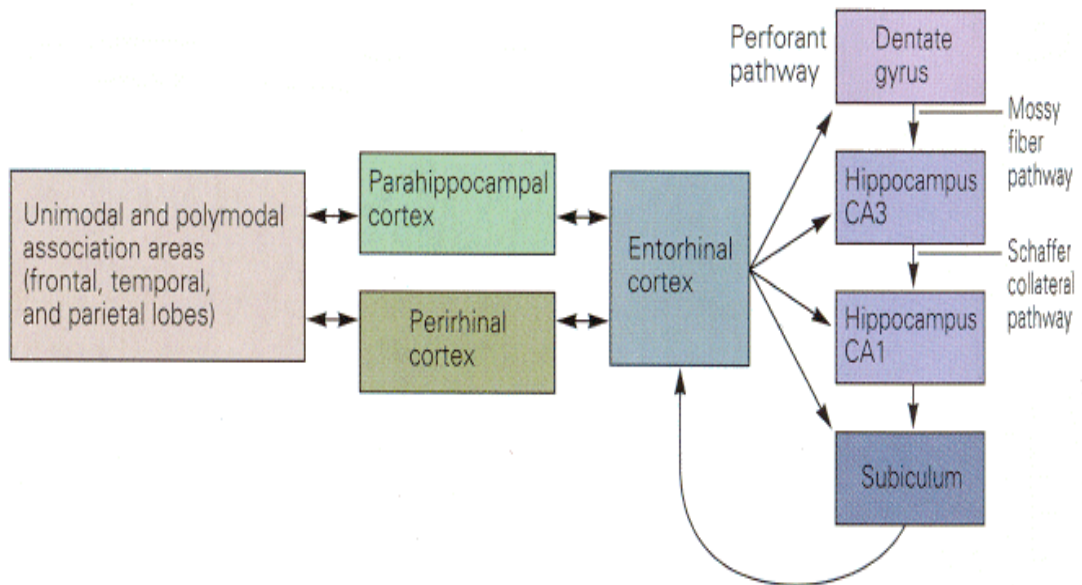
Granül hücreler dentat girusun (DG) esas hücreleridir ve granül hücrelerin somaları ortadaki granül hücre tabakasında bulunur. Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, St. radiatumda sonlanırlar. Granül hücre tabakasının 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 (56).

2.2.4 Hipokampüsün Nöronal Bağlantıları: Papez Devresi

Hipokampal formasyonun elemanları arasındaki özel bir nöral devre (Papez devresi), yapının işlevi açısından önemlidir. Hipokampüs 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.

EC, hipokampal formasyonun ön kısmında yer alan ve en iyi evrimleşmiş yapısıdır. Parahipokampal girusun (peririnal korteksle beraber) ön kısmını meydana getirir. Mediyal sınırında ise pre- ve parasubikulum bulunur. EC, altı tabakalı korteks yapısına sahiptir ve karakteristik büyük piramidal hücre adalarından ve yıldız hücrelerden oluşur. Ayrıca neokorteksten farklı olarak internal granül hücre tabakasının yerine lamina dissekans denen bir lif tabakası vardır (57).

Hipokampusün içi bilgi işlemeyi sağlayan 3-sinapslı devre, entorinal korteksten dentat girus granül hücrelerine gelen perforant yol aksonları ile başlar. Daha sonra granül hücre aksonlarının oluşturduğu yosunsu lifler, CA3 bölgesi piramidal hücrelerinde sonlanır. Son olarak CA3 piramidal aksonları Schaffer kollaterallerini oluşturarak CA1 bölgesine ulaşır. Bu trisinaptik bağlantı tamamen eksitator ve tek yönlüdür; ne CA3 piramidal nöronu, dentat granül hücrelerine ne de CA1 piramidal hücreleri CA3 hücrelerine geri projekte olur. Daha sonra devre, CA1 aksonlarının subikulumu (singulum bandı ve fimbria/forniks) ve buradaki nöronların da EC'ye projekte olması ile tamamlanır. Böylece, Şekil 2.11'de gösterildiği gibi Entorinal Korteksten başlayıp, intrahipokampal eksitator sinapslar yaptıktan sonra yine Entorinal Kortekste sonlanan bir kapalı döngü ağı oluşur (58, 59).



Şekil 2.11 Papez devresi

(<http://quizlet.com/21746193/limbic-system-flash-cards> adresinden alınmıştır)

Her iki hipokampus, komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon yoluyla yapılan çalışmalarda, hipokampüsten neokortekse direkt yollar da saptanmıştır (60).

2.2.5 Hipokampüsün Fizyolojisi

Hipokampus, limbik sistemin önemli bir parçasıdır ve bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolide edilmesinde ve uzamsal navigasyonda kilit rol oynar. Uzamsal navigasyondaki rolü kemirgenlerde araştırılmış ve “place cell – yer hücresi” denen hücrelerin, hayvan kendi çevresinin belirli bir yerleşiminde bulunduğu aksiyon potansiyeli patlamaları oluşturduğu, komşu EC’deki “grid” hücreler ile etkileşimde bulundukları bulunmuştur.

O’Keefe ve Nadel, sıçan belirli bir konumdayken bazı hipokampal nöronların (yer hücreleri) ateşlendiğini gözlediler ve hipokampüsün bilişsel harita adı verilen fiziksel alanın nöral temsilcisi olduğunu ileri sürdüler (61). Uzamsal yön bulma sistemi, hipokampüsün yanı sıra stratum, bazal ön beyin, beyincik ve neokortikal alanlar gibi çeşitli beyin bölgeleri içeren karmaşık bir süreçtir.

2.2.6 Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampüsün beyin korteksinin kalanı ile gösterdiği iki yönlü yakın ilişki, ona bellek işlevleri için atfedilen rolü ile uyumludur. Yukarıda anlatılan intrahipokampal devre, kısa erimli belleğin altında yatan süreçleri gerçekleştirmek için ideal bir pozisyonadadır. Beyin sapından ve bazal ön beyinden gelen çıkan kontrol yolları, davranışın süre-giden sonuçlarını izlerler ve pekiştirme süreçleri ile ilişkili olabilirler.

Epilepsi tedavisi amacıyla hipokampusleri çıkarılan hastalar, önceden öğrenilmiş anıları tatminkâr bir şekilde hatırlayabilir ancak sözel sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (51, 62). 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. Hipokampus olmadan uzun süreli anıların kalıcı olması imkansızdır(63, 67).

2.3 ÖĞRENME VE BELLEK

Merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli işlevlerinden olan bellek, deneyimlerin sonucunda organizmanın geliştirdiği / değiştirdiği davranışın (öğrenme) bir süre için (anlık, kısa veya uzun erimli) daha kolayca ve daha mükemmel bir şekilde tekrarlanabilmesi ve davranış üzerindeki stabil bir değişimin kazanımı olarak tanımlanabilir. Bellek ise bu bilginin kodlandığı, depolandığı ve geri çağırıldığı bir süreçtir (68). 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 (69). Bir başka ifade ile nöronal ağlar vasıtasıyla yeni bir bilginin kodlanması veya ağın yeni uyaranlar ile modifiye edilmesi *öğrenme*; kodlanan ya da modifiye edilen bilginin geri çağırılması *bellek* olarak tanımlanabilir.

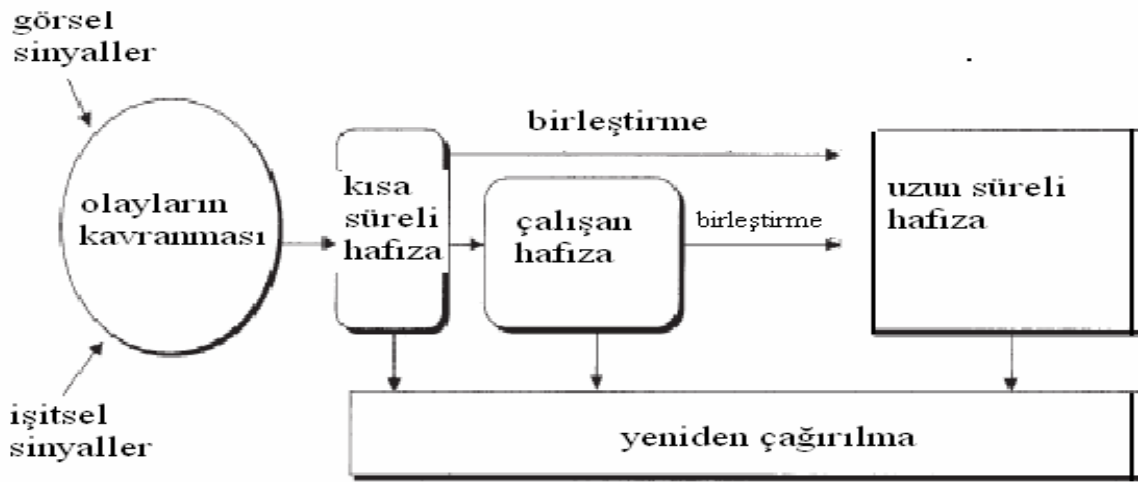
2.3.1 Sınıflama

Öğrenme sonucu oluşan motor yanıt, ya uyaranla ilişkilendirmeden (nonassosiyatif) ya da ilişkilendirilerek (assosiyatif) oluşur. Bir uyarana verilecek motor yanıt uyaran ile ilişkilendirilmeden öğrenilmiş ise non-assosiyatif öğrenme; ilişkilendirilerek öğrenilmiş ise asosiyatif öğrenmeden bahsedilir.

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.

Duyusal bellekteki bilginin dikkat süreçleri ile kısa süreli belleğe ve onun da uzun süreli belleğe aktarılmasına bilginin konsolide edilmesi denir. Uzun erimli bellek, ya bilinçli geri-çağırma (*declarative*, açıklamalı veya *explicit*, aleni bellek) ya da zımnen öğrenmeyi (*procedural*, usule ait veya *implicit*, örtük veya zımni bellek) gerektirir. Deklaratif bellek (kemirgenlerde uzamsal bellek) esas olarak hipokampusün işlevidir ve semantik (anlamsal), epizodik (olaylara dayanan, zamansal ve uzamsal içerik), otobiyografik, uzamsal / zamansal ve görsel bellek gibi alt birimlere de ayrılabilir.

Prosedüral bellek ise başlıca motor becerilerin öğrenilmesi ile ilgilidir, serebellum ve bazal gangliyonların işlevidir. Ayrıca bellek, hatırlanacak içeriğin geçmişe (retrospektif bellek) veya geleceğe (prospektif) ait olup olmadığına göre de sınıflanabilir (70). Çalışan ve epizodik hafızanın ilerleyen yaş veya nörodejeneratif süreçler ile bozulma olasılığı daha yüksektir (71, 72).



Şekil 2.12 Beyinde net belleğin oluşumu.

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(73). Dekleratif bellekte ise, depolama kortekste yer alıyor gibi görünse de, hipokampus ve mediyal temporal lobun diğer yapılarını ilgilendirir(74). 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(75). Birçok elektrofizyoloji ve lezyon çalışmaları bu tip öğrenme için hipokampusün kritik bir yapısı olduğunu savunan önermeleri desteklemektedir(76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 09.01.2013 tarih ve 13/13 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 bulundurulularak beslenmede herhangi bir sınırlama yapılmamıştır. Tüm deneyler sabah 09:00 ile 12:00 arasında gerçekleştirildi. 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 ölçülmüştür. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen 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)
Hipertiroidi Grubu Erkek	(n= 12)
Kontrol Grubu Dişi	(n= 12)
Hipertiroidi Grubu Dişi	(n= 12)

3.2. Hipertiroidi oluşturma

L-Thyroxine (Sigma, CAS:51-48-9) %5 etanol ve serum fizyolojikten oluşan bir taşıyıcı hacimde özöldü. Hipertiroidi gruplarına (erkek ve dişi hipertiroidi) 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde hazırlanan L-Tiroxine, 1 mL hacim içinde intraperitoneal yoldan 21 gün süre ile verildi(77).

3.3 Serum T4 Düzeylerinin Öm

Beş gün süreli Morris su tankı denemelerinden hemen sonra Hipertiroid ve kontrol grubuna ait sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örneğinde serum T4 düzeyleri öldü. Bu ömler, Rat Thyroid Hormon Panel kiti ile toplam 48 sıçanda her birinden iki örnekle çalışılmak sureti ile gerçekleştirildi.

3.4 Morris Su Tankı Uygulaması

Morris Su Tankı testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek performansını ömekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özėllė 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 yrütölerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bunun için deneyde ip uçları kullanılır. 4 gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğini “working memory” değerlendirmesini sağlar.

MST testi çapı 180 cm, derinliği 60 cm olan, mavi mürekkep ile boyanmış (hayvana zarar vermeyen bir boya seçildi) su ile dolu bir havuzda yapıldı. Suyun sıcaklığı 22±2 °C olacak şekilde ayarlandı ve suyun kirli olmamasına özen gösterildi. Havuz hayali iki dik kesişen çap ile 4 eşit kadrana ayrıldı ve kadranlardan birine, yüksekliği suyun 1-2 cm kadar altında olacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu yerleştirildi. Bu platformun havuz içinde bütün denemelerde bütün sıçanlar için aynı yerde olmasına dikkat edildi.

Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak, sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlandı (şekil 3.4). Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları bırakıldı.

Her sıçan, 10 dakika ara ile günde 4 kez ve ardarda 4 gün öğrenme denemelerine tabii tutuldu; 5. gün ise probe denemesi gerçekleştirildi. Öğrenme denemelerinde, hayvanlar her gün farklı bir kutuptan bırakıldı ve platformu bulması için 1 dakika beklendi. Bu süre içinde platformu bulamaması durumunda hayvan platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15 sn süresince beklemesi sağlandı. Daha sonra platform üzerinden alınıp kurulandı ve kafeslerine yerleştirildi.

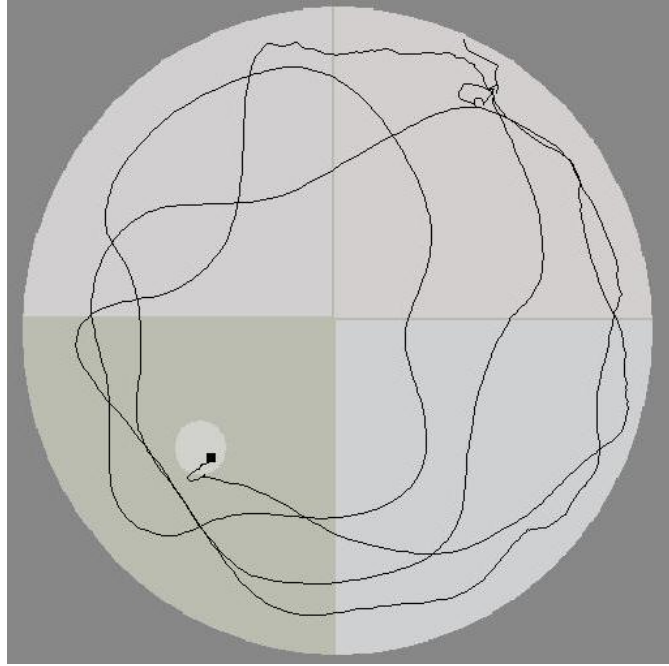
Probe denemesinde ise platform kaldırıldı ve sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verildi. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadrnlara göre daha fazla süre bulunması beklendi. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapıldı.

Tüm denemelerde tankın tamamını göreceğ şekilde, bir kamera tavana monte edildi ve görüntü NOLDUS izleme ve kayıt sistemine aktarıldı. Bu sistem ve uygun yazılımı kullanılarak sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alındı.

Su tankı deneylerinin bitiminde tüm grupların hayvanları anestezi edilerek kan örnekleri ve beyin dokuları alındı.



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.

4. BULGULAR

4.1 Hayvanların ağırlık değerleri

Deney çalışmamız süresince sıçanlarımızın ağırlık kontrolleri deneyin ilk gününde, ikinci haftada, üçüncü haftada ve Morris su tankı testi gününde ölçülmüştür. Deneyin ilk, 2., 3., ve 4. haftalarında hayvanların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır. Tüm grubun hayvanları dört hafta içerisinde büyümeye bağlı istatistiksel anlamda önemli olan ağırlık kazanımları olmuştur.

Tablo 4.1 Sıçanların Vücut Ağırlık Değerleri(gr)

Gruplar	Deneyin İlk Günü	İkinci Hafta	Üçüncü Hafta	Morris Su Tankı Test Günü
Erkek Kontrol Grubu (n=12)	127,7±3,2	133,3±3,4	143,0±3,2	145,4±3,0*
Erkek Hipertiroidi Grubu (n= 12)	127,8±3,0	132,8±2,4	146,0±2,7	146,8±2,7*
Dişi Kontrol Grubu (n= 12)	126,1±3,4	135,1±3,0	143,7±3,0	144,3±2,3*
Dişi Hipertiroidi Grubu (n=12)	128,8±2,8	135,9±3,0	145,8±3,2	146,3±3,0*

* Deneyin ilk günü ölçülen ağırlıklarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. (p<0.001).

4.2. Serum T4 düzeyleri

Morris su tankı denemelerinden hemen sonra hipertiroid ve kontrol grubuna ait sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örneğinde serum T4 düzeyleri ölçüldü. Elde edilen bulgular Tablo 4.2 de belirtilmiştir. Erkek ve dişi hipertiroidili grupların T4 değerleri, erkek ve dişi kontrol gruplarının T4 değerlerinden istatistiksel anlamda önemli yükselme göstermiştir.

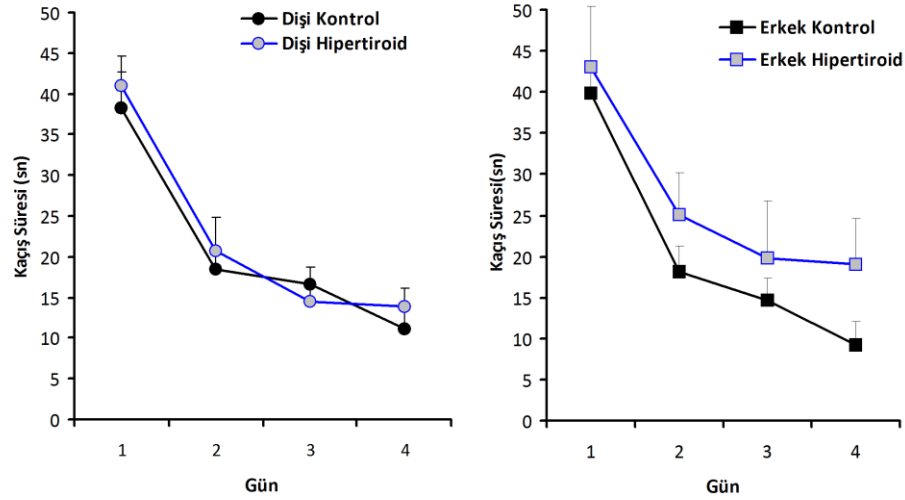
Tablo 4.2 Serum T4 düzeyleri (ng/dl)

Gruplar	T4 Ölçümleri
Erkek Kontrol Grubu (n=12)	2,03±0,57
Erkek Hipertiroidi Grubu (n= 12)	11,49±4,77*
Dişi Kontrol Grubu (n= 12)	1,81±0,37
Dişi Hipertiroidi Grubu (n=12)	8,31±1,94**

* Erkek hipertiroidi grubunun tiroksin değeri erkek kontrol grubunun tiroksin değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. (p<0.001).

** Dişi hipertiroidi grubunun tiroksin değeri dişi kontrol grubunun tiroksin değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. (p<0.001).

4.3 Hipertiroidinin Kaçış Süresine Cinsiyete Bağlı Etkisi:



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

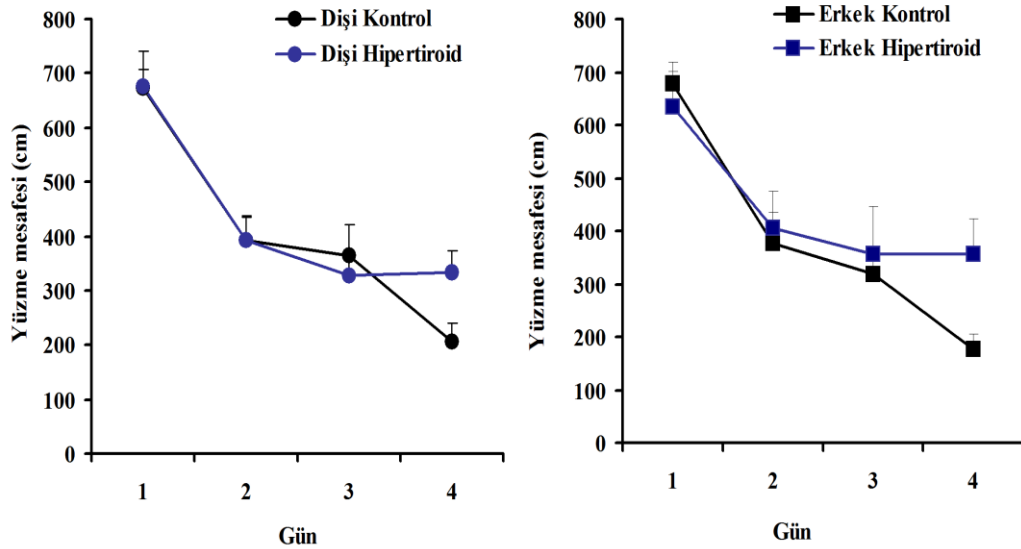
Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresinin (platformu bulma süresi) cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.3 ve Şekil 4.1 'de gösterilmektedir. Tüm gruplarda 1.günden 4.ncü güne kadar bir azalma gözlemlenmiştir. Tekrarlayan ölçümlerle Anova testi yapıldığında grup içi değişken olarak kullanılan “Gün Değişkeninin” etkisinin anlamlı olduğu gösterilmiştir. ($F_{3,123}=37,715$; $p<0.001$).

Bu istatistiksel sonuca göre bütün gruplar platformun yerini öğrenmişlerdir. Öğrenme performansı kaçış süresi olarak ifade edildiğinde ne cinsiyetin ($F_{1,41}=0.573$; $p=0.453$) ne de grup faktörünün ($F_{1,41}=2,585$; $p=0.116$) anlamlı bir etkisi olmadığını; Grup x Cinsiyet etkileşiminin de anlamlı olmadığını ($F_{1,41}=1,057$; $p=0.310$) göstermiştir. Bu istatistiksel değerlendirmelere göre, grupların ve her iki cinsiyetin platformu bulma süresi ile ölçülen öğrenme performanslarının farklı olmadığı bulunmuştur.

Tablo 4.3 Morris su tankında sıçanların kaçış süresi (sn)

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün
Erkek Kontrol Grubu	39,9±3,7	18,2±3,1	14,7±2,7	9,3±2,8
Dişi Kontrol Grubu	38,3±4,5	18,5±2,4	16,6±2,2	11,2±2,7
Erkek Hipertiroidi Grubu	43,1±7,5	25,0±5,2	19,8±7,0	19,0±5,7
Dişi Hipertiroidi Grubu	41,1±3,6	20,7±4,1	14,4±2,2	13,8±2,3

4.4 Hipertiroidinin 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 4.4 ve Şekil 4.2 'de gösterilmektedir.

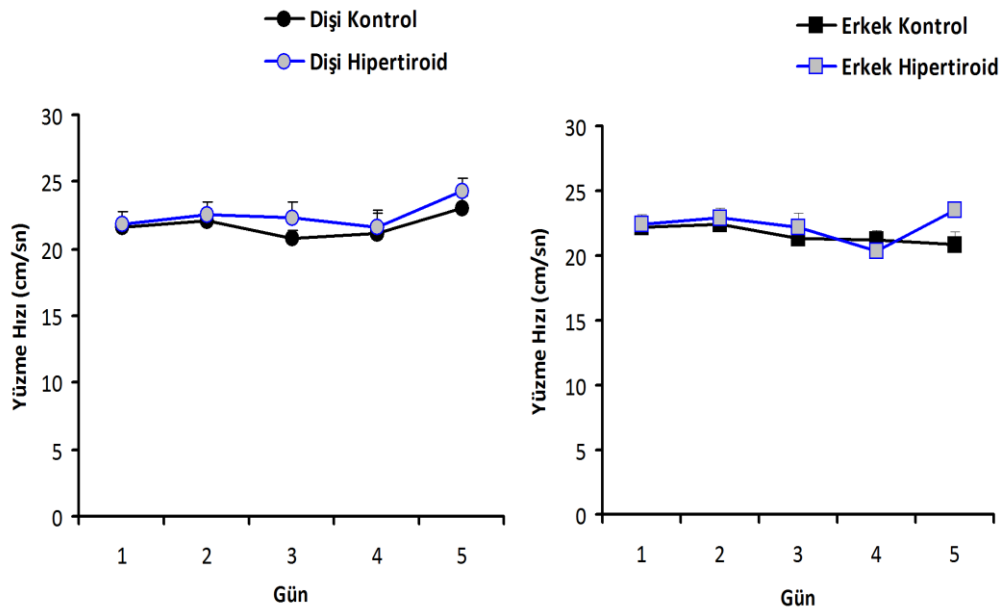
Tekrarlayan ölçümlerle Anova testi grup içi değişken olarak kullanılan “Gün Değişkeninin” etkisinin anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. ($F_{3,123}=45.373$; $p=0$). Bu istatistiksel sonuca göre bütün gruplar platformun yerini öğrenmişlerdir.

Öğrenme performansı yüzme mesafesi olarak ifade edildiğinde ne cinsiyetin ($F_{1,41}=0.060$; $p=0.808$) ne de grup faktörünün ($F_{1,41}=1.295$; $p=0.262$), anlamlı bir etkisi olmadığını; Grup x Cinsiyet etkileşiminin de anlamlı olmadığını ($F_{1,41}=0.186$; $p=0.669$) göstermiştir. Bu istatistiksel değerlendirmelere göre, grupların ve her iki cinsiyetin yüzme mesafesi ile ölçülen öğrenme performanslarının farklı olmadığı bulunmuştur.

Tablo 4.4 Morris su tankında yüzme mesafesinin değişimi(cm)

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün
Erkek Kontrol Grubu	677,3±40,6	377,2±58,2	319,5±44,8	178,0±28,4
Dişi Kontrol Grubu	673,3±33,4	393,4±41,8	365,2±55,4	207,0±31,9
Erkek Hipertiroidi Grubu	636,1±65,1	405,2±70,3	356,9±90,1	355,7±68,0
Dişi Hipertiroidi Grubu	676,6±65,4	393,3±45,6	328,0±38,5	332,2±42,2

4.5 Hipertiroidinin Yüzme Hızına Cinsiyete Bağlı Etkisi:



Şekil 4.3 Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Hızının Grafiği

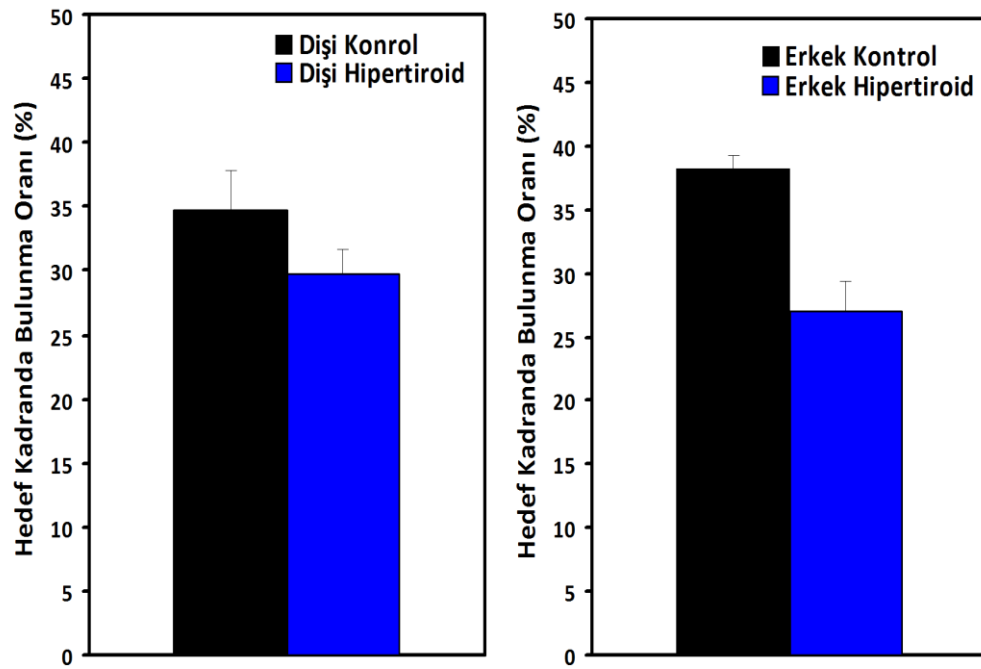
Yüzme hızının cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.5 ve Şekil 4.3 'de gösterilmektedir. Tekrarlayan ölçümlerle Anova testi grup içi değişken olarak kullanılan “Gün Değişkeninin” etkisinin anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. ($F_{4,164}=3,793$; $p=0.006$)

Öğrenme performansı yüzme hızı olarak ifade edildiğinde ne cinsiyetin ($F_{1,41}= 0.073$; $p=0,769$) ne de grup faktörünün ($F_{1,41}= 1,050$; $p=0.311$) anlamlı bir etkisi olmadığını; Grup x Cinsiyet etkileşiminin de anlamlı olmadığını ($F_{1,41}= 0.006$; $p=0,939$) göstermiştir. Bu istatistiksel değerlendirmelere göre, grupların ve her iki cinsiyetin yüzme hızı ile ölçülen öğrenme performanslarının farklı olmadığı bulunmuştur.

Tablo 4.5 Morris su tankında yüzme hızının değişimi (cm/sn)

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
Erkek Kontrol Grubu	22,2±0,7	22,4±0,9	21,3±0,6	21,2±0,8	20,8±1,0
Dişi Kontrol Grubu	21,6±0,5	22,1±0,9	20,8±0,6	21,2±1,7	23,0±1,0
Erkek Hipertiroidi Grubu	22,4±0,7	22,9±0,7	22,2±1,1	20,3±1,1	23,6±0,6
Dişi Hipertiroidi Grubu	21,9±1,0	22,5±0,9	22,4±1,1	21,7±1,0	24,3±1,0

4.6 Hipertiroidinin Hedef Kadranda Bulunma Oranına Cinsiyete Bağlı Etkisi:



Şekil 4.4 Morris Su Tankında Sıçanların Yüzme Mesafesinin Grafikselsel Görünümü

Bellek performansını değerlendirmede kullanılan hedef alanda geçirilen zaman yüzde değerlerinin cinsiyet ve gruba göre değerleri, Tablo 4.6 ve Şekil 4.4'de gösterilmektedir.

Tek yönlü ANOVA testi, 4 grubun değerleri arasında anlamlı bir farkın olduğunu göstermiştir ($F_{3,44}=10,709$; $p<0.001$). Post Hoc Tukey testi erkek hipertiroidi grubunun erkek kontrol ($p=0.045$), dişi kontrol ($p<0.001$) ve dişi hipertiroid gruptan ($p<0.001$) anlamlı düzeyde hedef kadranda daha az süre geçirdiğini ve ayrıca dişi ve erkek kontrol grupları arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($p=0,045$) göstermiştir.

Tablo 4.6 Morris su tankında prop denemesinde hedef kadranda bulunma oranı (%)

Erkek Kontrol Grubu	38,2±2,1*
Dişi Kontrol Grubu	34,8±3,0
Erkek Hipertiroidi Grubu	26,9±2,5**
Dişi Hipertiroidi Grubu	29,7±1,9

* Erkek kontrol grubu, dişi kontrol grubu değerlerinden istatistiksel anlamda farklıdır. ($p=0,045$)

** Erkek hipertiroidi grubu, dişi ve erkek kontrol ile dişi hipertiroidi grubundan istatistiksel anlamda farklıdır. ($p<0.001$)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada öğrenme periyodunda sıçanın Morris su tankında platformu bulana kadar kat ettiği toplam yol uzunluğu, platformu bulma süresi, yüzme hızı ve bellek performansını değerlendirmede kullanılan prob denemesinde, platformun kaldırıldığı hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin %'si cinsinden değerleri istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık için olasılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Öğrenme performansı kaçış süresi, yüzme mesafesi ve yüzme hızı olarak ifade edildiğinde ne cinsiyetin ne de grup faktörünün anlamlı bir etkisinin olmadığı, istatistiksel değerlendirmelere göre, grupların ve her iki cinsiyetin öğrenme performanslarının farklı olmadığı bulundu.

Bellek performansını değerlendirmede kullanılan platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre testi, erkek hipertiroidi grubunun, erkek kontrol, dişi kontrol, dişi hipertiroid gruptan anlamlı düzeyde hedef kadranda daha az süre geçirdiğini ve ayrıca dişi ve erkek kontrol grupları arasındaki farkın anlamlı olduğunu gösterdi.

Erkeklerde bulunan yüksek testosteron hormonunun erkeklerdeki uzamsal öğrenme performansını arttırdığı, dişi östrojen seviyesindeki değişkenliklerin öğrenme ve hafıza performansını farklı etkileyeceği bildirilmektedir, Healy ve arkadaşları Morris su tankı testinde, saklanmış platforma ulaşma süresinde önemli bir cinsiyet farklılığının olmadığını, fakat östrus siklusundaki dişi hayvanların platformun yerini bulmada daha fazla yüzme çabası gösterdiğini bildirmiştir(78).

Proöstrus fazındaki dişilerin diğer fazdaki dişilere göre daha iyi hafıza bulgusu verdiği diğer bir Morris su tankı çalışmasının bulgularına ters düşmektedir(79), fakat proöstrus fazındaki sıçanların yada eksojen östrojen verilen sıçanların uzamsal stratejide iyi olduklarını gösteren çalışmalar ile uyushmaktadır(80).

Dişilerdeki hormon seviyesindeki değişimi en aza indirecek testlerin Morris su tankı yada radial maze testleri olduğu, bunun nedeninin ise bu testler ile değerlendirme süresinin en fazla 4-8 gün olması ve bu sürede diş hayvanların dört östrus safhasından herhangi birine denk gelebileceği bildirilmektedir. O nedenle çalışmamızda Morris su tankı testi kullanılmıştır.

Bölümümüzde öğrenme ve hafıza deneylerinin sonuçlarını etkileyebilecek faktörleri en aza indirme amaçlı olarak diş hayvanların östrus siklusları belirlenmiş, sonra Morris su tankında öğrenme ve hafıza testleri yapılmıştır. Farklı östrus sikluslarındaki diş sıçanların platformu bulma süresi (kaçış süresi), platformu bulma için katedilen yüzme mesafesi, yüzme hızı yada hedef kadranda bulunma oranları karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunmamıştır. O nedenle de tez çalışmamız, diş hayvanların östrus sikluslarına göre gruplandırılmadan yapılmıştır.

Morris su tankı kullanılarak sadece davranış testi yapılan bir araştırmada erkek farelerin, eğitim denemeleri sırasında diş farelere göre uzamsal bellek performansında farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Öğrenme denemeleri ile davranışsal performansta erkek sıçanların daha iyi olduğu gözlenmiştir. Morris su tankı ile yapılan uzamsal davranış testlerinde erkeklerin daha iyi olmasını erkek hayvanların yüzmede (lokomotor aktivitede) dişilerden daha başarılı olması ile ilişkilendirmişlerdir(81).

Bu çalışmada, diğer çalışmalarda ileri sürülen “erkeklerin lokomotor aktivitede daha iyi olabileceği” göz önünde bulundurulmuş, hayvanların yüzme hızları değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde erkek ve diş hayvan yüzme hızları arasında fark bulunmamıştır.

Chow C ve arkadaşları Morris su tankı testlerinde erkeklerdeki öğrenmenin dişilerden daha iyi olduğu, fakat spasyal hafızayı uzun süre korumada, erkek sıçanlarda uzamsal öğrenme denemeleri yapıldığında erkeklerde kontrol gruplara kıyasla dentat girusda daha fazla nörogenesis geliştiği gösterilmiştir(82).

Erişkin sıçanlarda hedef kadranda bulunma oranının dişilerden yüksek olması erişkin nörogenesis ile açıklanabilir. Erişkin nörogenesis insan dahil pek çok memeli türünde oluşmaktadır(83), bu proliferasyon, migrasyon ve farklılaşma olarak gruplandırılır. Erişkin nörogenesis önceki nöron sayılarını değiştirebilir. Hipokampusdeki bu yeni nöronlar hipokampus bağımlı öğrenme ve hafıza ilişkilidir(84).

Morris su tankı testlerinde hippocampus bağımlı öğrenmede hipokampal nörogenezin arttığı gösterilmiştir, çalışmalar hipokampus bağımlı öğrenme aktivitelerinde yeni hücrelerin etkinliğini araştırmaktadır(85).

Stres, üreme dönemi, gonadal hormonlar gibi faktörler erişkin dentat girusunda nörogenez regülasyonunu etkilemektedir. Geniş bir tür farklılığında spasyal performansa cinsiyet etkisi, genelde erkeklerin dişilerden daha iyi olması şeklindedir(86).

Tiroid hormonu yetersizliği, davranışsal değişiklikler ve bilişsel bozukluklara yol açar. Hormon eksikliği ve fazlalığı, tiroid α reseptörü olmayan farelerde davranışsal inhibisyonu arttırmış, uzamsal öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olmuştur(87).

Neonatal gelişim aşamalarında aşırı tiroid hormonunun sıçan hipokampal oluşumunda belirgin nörokimyasal ve morfolojik değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin fonksiyonel önemini anlamak için, uzamsal öğrenme ve uzun dönemli güçlenme(LTP) çalışmasında, T3 verilen hayvanlarda LTP indüksiyonunun cevapları azaldığı ve neonatal hipertiroidizmde hipokampal LTP'nin bozulduğu gösterilmiştir(88).

Enteresan olan hipotiroidili sıçanlarda da öğrenme ve LTP' de bozulma tespit edilmesidir(89). Yine enteresan olan hipotiroid hayvanlarda tiroid hormon verilmesi LTP'deki bu bozukluğu düzeltmemiştir.

Bölümümüzde yapılan çalışmada, erişkin hipertiroidili sıçanlarda dentat girus nöronlarının plastisitesinde değişikliğin olduğu kaydedilmiş, hipertiroidili sıçanların elektrofizyolojik analizlerin de zayıflatılmış girdi-çıkı ilişkileri saptanmış, hipertiroidili sıçanlar uzamsal olarak daha kötü performans göstermiştir(90).

Graves hastalığı oluşturulan çalışmada sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında, bellek ve yürütücü işlevlerde önemli bozukluklar kaydedilmiş, graves hastalığı olan hasta grubunda, depresyon belirtilerinin yanında ayrıca hastaların bilişsel işlev bozuklukları saptanmıştır(91).

Sonuç olarak, hipertiroidinin hipokampal bağımlı bellek performansını her iki cinsiyette de farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir. Bu farklı etkide cinsiyet hormonlarının rolünün olması muhtemeldir ancak bu konuda daha ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Noyan A, yaşamda ve hekimlikte fizyoloji, 2007
2. Munoz A, Bernal J, Biological activities of thyroid hormone receptors. Eur J Endocrinol, 1997; 137: 433-45.
3. Zhang J, Lazar M.A, The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physiol, 2000; 62: 439-66.
4. Yen P.M, Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev, 2001; 81: 1097-142.
5. Hetzel B.S, Iodine and neuropsychological development. J Nutr, 2000; 493-495.
6. 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; 13: 29-41.
7. Wondisford F.E, Thyroid hormone action: insight from transgenic mouse models. J Investig Med, 2003; 51:215-20.
8. Zhao C, Deng W, Gage F.H, Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis, 2008; 132: 645-60.
9. Curtis M.A, Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. Science, 2007; 315: 1243-9.
10. Routtenberg A, The substrate for long-lasting memory: if not protein synthesis, then what? Neurobiol Learn Mem, 2008; 89: 225-33.
11. Kempermann G, Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. Trends Neurosci, 2004; 27: 447-52.
12. Eriksson P.S, Neurogenesis in the adult human hippocampus, 1998; 4: 1313-7.
13. Kempermann G, Gage F.H, Neurogenesis in the adult hippocampus. Novartis Found Symp, 2000; 231: 220-35.
14. Van Praag H, Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature, 2002; 415: 1030-4.

15. Schinder A.F, Gage F.H, A hypothesis about the role of adult neurogenesis in hippocampal function. *Physiology (Bethesda)*, 2004; 19: 253-61.
16. Gould E, Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*, 1999; 2: 260-5.
17. Shors T.J, Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 2001; 410: 372-6.
18. 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.
19. Becker S, A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. *Hippocampus*, 2005; 15: 722-38.
20. 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: 329-43.
21. 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: 723-7.
22. Prickaerts J, Learning and adult neurogenesis: survival with or without proliferation? *Neurobiol Learn Mem*, 2004; 81: 1-11.
23. Bernal J, Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm*, 2005; 71: 95-122.
24. Tokumoto Y.M, Posttranscriptional regulation of p18 and p27 Cdk inhibitor proteins and the timing of oligodendrocyte differentiation. *Dev Biol*, 2002; 245: 224-34.
25. Lezoualc'h F, Inhibition of neurogenic precursor proliferation by antisense alpha thyroid hormone receptor oligonucleotides. *J Biol Chem*, 1995; 270: 12100-8.
26. Muller Y, Thyroid hormone promotes BCL-2 expression and prevents apoptosis of early differentiating cerebellar granule neurons. *Int J Dev Neurosci*, 1995; 13: 871-85.
27. Anderson G.W, Schoonover C.M, Jones S.A, Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid*, 2003; 13: 1039-56.
28. 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: 486-93.

29. 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.
30. Farwell A.P, Dubord-Tomasetti S.A, Thyroid hormone regulates the extracellular organization of laminin on astrocytes. *Endocrinology*, 1999; 140: 5014-21.
31. 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: 1554-70.
32. 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: 225-48.
33. Fukushima M, Honma K, Fujita K, Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999; 10 : 341
34. Pop V.J, Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999; 50: 149-55.
35. Pop V.J, Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003; 59: 282-8.
36. Fernandez M, Thyroid hormone participates in the regulation of neural stem cells and oligodendrocyte precursor cells in the central nervous system of adult rat. *Eur J Neurosci*, 2004; 20: 2059-70.
37. Lemkine G.F, Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. *Faseb J*, 2005; 19: 863-5.
38. Desouza L.A, Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci*, 2005; 29: 414-26.
39. Ambrogini P, Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat. *Neuroendocrinology*, 2005; 81: 244-53.
40. Martinez-Galan J.R, Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *J Clin Invest*, 1997; 99: 2701-9.

41. Madeira M.D, Effects of hypothyroidism upon the granular layer of the dentate gyrus in male and female adult rats: a morphometric study. *J Comp Neurol*, 1991; 171-86.
42. Guadano-Ferraz A, Lack of thyroid hormone receptor alpha1 is associated with selective alterations in behavior and hippocampal circuits. *Mol Psychiatry*, 2003; 30-8.
43. Venero C, Anxiety, Memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha1 can be ameliorated by T3 treatment. *Genes Dev*, 2005; 2152-63
44. Rami A, Rabie A, Patel A.J, Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: cell acquisition in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 1986; 19: 1207-16.
45. Artis A.S, Experimental hypothyroidism delays field excitatory post-synaptic potentials and disrupts hippocampal long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampal formation and Y-maze performance in adult rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 2012; 24: 422-33.
46. Taskin E, Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats. *Neuroendocrinology*, 2011; 94: 218-27.
47. Billon N, Role of thyroid hormone receptors in timing oligodendrocyte differentiation. *Dev Biol*, 2001; 235: 110-20.
48. Porterfield S.P, Hendrich C.E, The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr Rev*, 1993; 14: 94-106.
49. Dugbartey, A.T., Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1413-8.
50. Jackson I.M, The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 1998; 8: 951-6.
51. AC., G. and H. JE., Beynin Davranış ve Motivasyonla ilgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, in *Medical Physiology*, Ç. H, Editor. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti: İstanbul, 1987; 980-981.
52. Carpenter M.B, Sutin J, *Human Neuroanatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins 1996.
53. Carpenter M.B, Sutin J, *Human Neuroanatomy*. Maryland: Williams & Wilkins Pres 1983.

54. Totterdell S, Hayes L, Non-pyramidal hippocampal projection neurons: a light and electron microscopic study. *J Neurocytol*, 1987; 16: 477-85.
55. Mayer A, Historical aspects of cerebral anatomy. London: Oxford University 1971; 230.
56. Ahmed O.J, Mehta M.R, The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. *Trends Neurosci*, 2009; 32: 329-38.
57. Insausti R, Cebada-Sanchez S, Marcos P, Postnatal development of the human hippocampal formation. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2010; 206: 1-86.
58. Moscovitch M, Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat*, 2005; 207: 35-66.
59. O'Mara S, The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J Anat*, 2005; 207: 271-82.
60. Dagi T.F, Poletti C.E, Reformulation of the Papez circuit: absence of hippocampal influence on cingulate cortex unit activity in the primate. *Brain Res*, 1983; 259: 229-36.
61. Eichenbaum H, The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 1999; 23: 209-226.
62. Ganong W.F, Review of Medical Physiology. USA: Appleton- Lange, 1995
63. Buzsaki, G., Theta oscillations in the hippocampus, *Neuron*, 2002; 33: 325-40.
64. Rose G.M, Dunwiddie T.V, Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. *Neurosci Lett*, 1986; 69: 244-8.
65. Bliss T.V, 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: 331-56.
66. Pavlides C, Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res*, 1988; 439: 383-7.
67. Holscher C, Anwyl R, Rowan M.J, 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: 6470-7.
68. Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H, Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci*, 2010; 87: 521-36.

69. Kandel E.R, The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001; 294: 1030-8.
70. Robertson L.T, Memory and the brain. *J Dent Educ*, 2002; 66: 30-42.
71. Graef S, Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: an overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011; 215: 205-29.
72. Cheng J, Neurobehavioural effects, redox responses and tissue distribution in rat offspring developmental exposure to BDE-99. *Chemosphere*, 2009; 75: 963-8.
73. Lombroso P, (Learning and memory). *Rev Bras Psiquiatr*, 2004; 26: 207-10.
74. Morgado I, (The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances). *Rev Neurol*, 2005; 40: 289-97.
75. Rudy J.W, Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. *Learn Mem*, 2009; 16: 573-85.
76. 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.
77. Vara H, Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. *Neuroscience*, 2002; 110: 19-28.
78. Warren SG, Juraska JM *Behav Neurosci*, Spatial and nonspatial learning across the rat estrous cycle, 1997; 111: 259-66.
79. Packard MG, Teather LA, Intra-hippocampal estradiol infusion enhances memory in ovariectomized rats, 2002.
80. Yin Man CC, Adult hippocampal neurogenesis and cell activation are regulated by sex differences in spatial learning, 2012.
81. Keeley RJ, Tyndall AV, Scott GA, Saucier DM, Sex difference in cue strategy in a modified version of the Morris water task: correlations between brain and behaviour, 2013; 17:8
82. Epp JR, Chow C, Galea LA, Hippocampus-dependent learning influences hippocampal neurogenesis, *Front Neurosci*, 2013; 16:7
83. Knoth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Meyer RP, Horvat V, Volk B, Kempermann G, Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years, 2010; 29:5

84. Leuner B, Gould E, Structural plasticity and hippocampal function, *Annu Rev Psychol*, 2010;61:111-40
85. Glasper ER, Gould E, Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function, *Hippocampus*, 2013; 23:303-12.
86. Galea LA, Wainwright SR , Roes MM , Chow C , Hamson DK , Sex, hormones, and neurogenesis in the hippocampus, hormonal modulation of neurogenesis and potential functional implications, *J Neuroendocrinol*, 2013; 10:11-12
87. Wilcoxon JS, Nadolski GJ, Samarut J, Chassande O, Redei EE, *Behav Brain Res*. 2007; 12:109-16.
88. Pavlides C, Westlind-Danielsson AI, Nyborg H, McEwen BS, Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning, 1991;85:559-64
89. Hosseini M, Hadjzadeh MA, Derakhshan M, Havakhah S, Rassouli FB, Rakhshandeh H, Saffarzadeh F, The beneficial effects of olibanum on memory deficit induced by hypothyroidism in adult rats tested in Morris water maze, 2010; 33:463-8
90. Taşkın E, Artis AS, Bitiktas S, Dolu N, Liman N, Süer C, Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats, *Neuroendocrinology*, 2011; 94:218-27
91. Jabkowska K, Karbownik-Lewińska M, Nowakowska K, Junik R, Lewiński A, Borkowska A, Working memory and executive functions in hyperthyroid patients with Graves disease, 2008; 42:249-59.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ETİK KURULUN ADRESİ : Erc.Üni. Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

Tarih: 09.01.2013

Toplantı Sayısı: 01

Karar No: 13/13

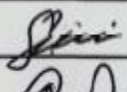
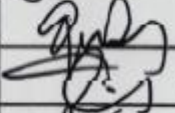
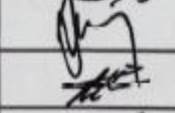
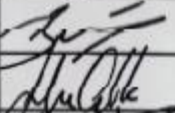
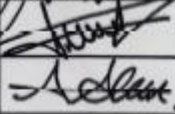
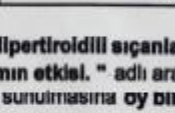
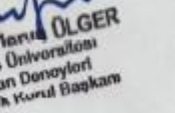
Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul

09.01.2013

tarhinde

Prof. Dr. Abdullah İNCİ

Başkanlığı'nda toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ölger	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	Katılmadı
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Vet. Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coskun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Füsun F. Erdoğan	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül Aycan.	Doç. Dr.	Fen Fakültesi	
Gökçen Y. Çelik	Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diğ. Hekimliği Fakültesi	
Aydın ALAN	Yrd. Doç. Dr.	DEKAM	
Asiye Gökbelen	Yar. Sevenler Der. Baş.	Sivil top. kuruluşu temsilcisi	Katılmadı
Serap A. Eroğlu	Avukat	Kurumla ilişkisi olmayan üye	Katılmadı

Üniversitemiz Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Nurcan DURSUN tarafından sunulan "Hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme performansında görülen cinsiyet bağımlı farklılıklara diazepamın etkiel." adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

Tarih : 09.01.2013

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Abdullah İNCİ

İmzası :




Prof. Dr. Harun ÖLGER
Erciyes Üniversitesi
Hayvan Deneyleri
Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hikmet Fırat ÖRNEK
Doğum Tarihi : 25/09/1989
Telefon : 0537 234 43 82
E-mail : bjkhikmet@hotmail.com
Adres : Köşk Mahallesi Altıntaş Sokak Eray Sitesi 5/22
Melikgazi/Kayseri

Eğitim Bilgileri :

Lise

2003-2006 Mersin Gazi Lisesi

Lisans :

2007-2011 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

Yüksek Lisans

2012-2014 Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD.

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011-2014	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Hemşire

Yabancı Dil

İngilizce

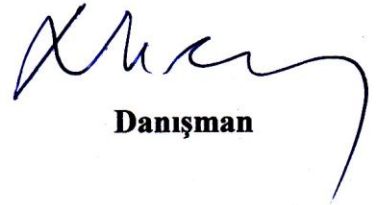
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme performansına cinsiyetin etkisi” adlı
Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma
Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Tezi Hazırlayan

Hikmet Fırat ÖRNEK



Danışman

Prof. Nurcan DURSUN



Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Nurcan Dursun danışmanlığında **Hikmet Fırat ÖRNEK** tarafından “**Hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme performansına cinsiyetin etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... /.../ 2014

JÜRİ

Danışman : **Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

Üye : **Prof. Dr. Cem SÜER**

Üye : **Prof. Dr. Narin LİMAN**

İMZA



ONAY

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

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

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

