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

DENEYSEL HİPERTİROİDİ SIÇAN MODELİNDE UZUN DÖNEMLİ ETKİNLEŞME YANITLARININ İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan
Şehrazat KAVRAAL

Danışman
Prof.Dr.Cem SÜER

Yüksek Lisans Tezi

Ağustos 2012
KAYSERİ

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

DENEYSEL HİPERTİROİDİ SIÇAN MODELİNDE UZUN DÖNEMLİ ETKİNLEŞME YANITLARININ İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan
Şehrazat KAVRAAL

Danışman
Prof.Dr.Cem SÜER

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma; TUBİTAK tarafından desteklenen 10S335 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Ağustos 2012
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: Şehrazat KAVRAAL
İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

"**Deneysel Hipertiroidi Sıçan Modelinde Uzun Dönemli Etkinleşme Yanıtlarının İncelenmesi**" adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Şehrazat KAVRAAL

Danışman
Prof. Dr.Cem SÜER

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Cem SÜER

Prof. Dr. Cem SÜER danışmanlığında **Şehrazat KAVRAAL** tarafından hazırlanan **"Deneysel Hipertiroidi Sıçan Modelinde Uzun Dönemli Etkinleşme Yanıtlarının İncelenmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... /.../ 2012

JÜRİ **İmza**

Danışman : **Prof. Dr.Cem SÜER**

Üye : **Prof. Dr. Cem SÜER**

Üye : **Prof.Dr. Meral AŞÇIOĞLU**

Üye : **Prof. Dr. Narin LİMAN**

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteği ile birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, sevgi, destek, hoşgörü ve sabırla emeğini esirgemeyen, çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Cem SÜER'e, deneylerin yapılmasında çok büyük emekleri geçen Prof. Dr. Nazan DOLU'ya, Prof. Dr. Narin LİMAN'a ve bütün bilgi ve becerisini benimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Seda ARTIŞ'a, yardımını ve desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşım Soner BİTİKTAŞ'a, yüksek lisansım süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Nurcan DURSUN, Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ, Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU ve Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e, asistan arkadaşlarıma, deney hayvanlarının bakımında gösterdikleri emekler için DEKAM personeline ve bütün hayatım boyunca bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

.

Şehrazat KAVRAAL

DENEYSEL HİPERTİROİDİ SIÇAN MODELİNDE UZUN DÖNEMLİ ETKİNLEŞME YANITLARININ İNCELENMESİ

Şehrazat KAVRAAL

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2012

Danışman: Prof. Dr. Cem SÜER

ÖZET

Nöronların doğumu anlamına gelen nörogenez nöral kök ya da progenitör hücrelerin çoğalma ve mevcut nöral devreye dahil olan yeni nöronlara farklılaşma süreci olarak tanımlanır. Merkezi sinir sisteminin doğum öncesi gelişimi tamamlandıktan sonra, nörogenez, büyük ölçüde, lateral ventrikülün subventriküler bölgesinde ve hipokampüsün subgranüler bölgesinde devam eder. Deneysel çalışmalar, yetişkin dönemde dentat girusta devam eden nörogenezin tiroid hormonlarının az ya da çok salgılanmasından etkilenebildiğini göstermektedir. Bu da tiroid hormonlarının, hipokampüsün kontrol ettiği bilişsel süreçlerdeki önemine işaret eder.

Yetişkin tip hipertiroidide görülen öğrenme ve bellek bozuklukları, deney hayvanı çalışmaları ile de ortaya konmaktadır. Bu çalışmanın amacı, dışarıdan hormon takviyesiyle tiroid hormonu seviyesi yükseltilerek oluşturulmuş hipertiroidi sıçan modelinde, öğrenme ve bellek ile ilişkili olan hipokampal uzun erimli güçlenmedeki değişiklikleri incelemektir. Bu amaçla 12 erkek,12 dişi yetişkin Wistar sıçan kontrol grubu ve hipertiroidi grubu olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı (n=12 her grup için; 6 erkek, 6 dişi). Hipertiroidi grubuna 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde hazırlanan L-Tiroksin, 1 mL hacim içinde ip yoldan 21 gün süre ile verildi. Plazma T4 düzeyleri hipertiroid ve kontrol grubuna ait sıçanlardan alınan kan örneklerinde ölçüldü. Sıçanlar üretan (1,2 g/kg, ip) ile anestezi edildikten sonra stereotaksik çatıya yerleştirildi. Eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) ve populasyon spike (PS)'dan oluşan alan potansiyelleri, sağ medial perforan yolun uyarılmasına cevaben ipsilateral dentat girusun granül hücrelerinden kaydedildi. Uzun erimli güçlenme bazal kayıttan sonra 4 setten oluşan tetanik uyarılarla indüklendi.

Kontrol grubuna göre hipertiroidili grupta plazma T4 seviyeleri yüksek bulundu. I/O (input/output) ilişkisi incelendiğinde hem PS-I/O hem de EPSP-I/O eğrilerinde hipertiroidi ve kontrol grupları arasında her iki cinsiyet için anlamlı bir fark bulunmadı. Uzun erimli güçlenme deneylerinde kontrol ve hipertiroidili sıçanlara ait PS genliğinin indüksiyon ve idame döneminde dişi hipertiroidili sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı, erkeklerde ise farkın anlamlı olmadığı görüldü. EPSP genlikleri analiz edildiğinde indüksiyon döneminde erkek hipertiroid sıçanlarda kontrol grubuna göre azalma bulundu.

Bu tez çalışmasıyla L-Tiroksinin sinaptik plastisiteyi bozduğuna dair in vivo kanıtlar elde edildi. Bu bulgular hipertiroidi hastalarında bilişsel fonksiyonda azalmayla ilgili şikayetleri açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: Uzun Dönemli Etkinleşme, Öğrenme-Bellek, Hipertiroidi, Hipokampüs

INVESTIGATION OF LONG TERM POTENTIATION RESPONSES IN EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDI RAT MODEL

Şehrazat KAVRAAL

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis, August 2012

Supervisor: Prof. Dr. Cem SÜER

ABSTRACT

Neurogenesis which means the birth of neurons is defined as a process that includes the proliferation of neural stem/progenitor cells and the differentiation of these cells into new neurons that integrate into the existing neuronal circuitry. After the completion of initial embryonic development, neurogenesis is largely restricted to the subventricular zone of the lateral ventricles and the subgranular zone of the hippocampus. 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.

Further, experimental animal studies exhibit the impairtment of learning and memory which occurs in adult-type hyperthyroidi. The aim of this study was to investigate the effect of thyroid hormone which is elevated by giving hormone supplements from outside to hipocampal long-term potentiation (LTP) relating with learning and memory in hyperthyroidi rat model. In this study, experiments were carried out with 12 male and 12 female adult Wistar rats. Rats were randomly divided into hyperthyroid and control groups (n=12 per group; 6 male and 6 female). 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. Plasma T4 levels were measured in blood taken from hyperthyroid and control groups. Rats were placed in a stereotaxic frame after anesthetized with urethane (1.2 g/kg, ip). Field potentials composing of a positive excitatory postsynaptic potential (EPSP) and a negative population spike (PS) were recorded from the dentate gyrus in response to the stimulation of ipsilateral perforant pathway. LTP was induced by four sets of tetanic pulse trains following a 15-min baseline recording.

Plasma T4 levels were higher in the hyperthyroid group than the control group.When the I/O relationship was examined, there were no significant difference in both PS-I/O and EPSP-I/O slopes between two groups for two gender. Female hyperthyroid rats had reduced PS amplitude in both induction and maintenance periods when compared female control rats, however male hyperthyoid and control rats had smililar PS amplitudes. In contrast to PS, male hyperthyroid rats had reduced EPSP slope during induction period when compared male control rats.

This dissertation study provides in vivo evidence for the action of L- Thyroxine in the impairment of synaptic plasticity.These findings may explain the complaints of cognitiv function reduction in hyperthyroid patients.

Keywords: Long term potentiation, Learning-Memory, Hyperthyroidism, Hippocampus.

İÇİNDEKİLER

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
KISALTMALAR x
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.HİPOKAMPÜS 3
2.1.1. Hipokampüsün İşlevsel Anatomisi 3
2.1.1.1. Hipokampüs Anatomisi 3
2.1.1.2. Hipokampüsün Histolojik Yapısı 4
2.1.1.3. Hipokampüsün Nöronları 6
2.1.1.4. Hipokampüsün Nöronal Bağlantıları: Papez Devresi 8
2.1.2. Hipokampüsün Fizyolojisi 9
2.1.2.1.Bellek İşlevindeki Rolü 10
2.1.2.2. Hipokampal Elektrofizyoloji 10
2.2.ÖĞRENME VE BELLEK 11
2.2.1. Sınıflama 11
2.2.2. Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi 12
2.2.3. Uzun Erimli Güçlenme: Öğrenme ve Belleğin Elektrofizyolojik Göstergesi 12
2.2.2 UEG'nin Oluşumdan Sorumlu Moleküler Yolaklar 14
2.2.2.1. Glutamaterjik Sinapsta Aşırım 14
2.2.2.2. UEG'nin Erken Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar 14
2.2.2.3. UEG'nin Geç Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar 15
2.2.2.4. UEG'nin Oluşumunda Gen Ekspresyonu 16
2.3. Tiroid Bezi ve Hormonları 16

2.3.1. Tiroid Bezi 16
2.3.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi 17
2.3.3. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması 18
2.3.3.1. Tiroid hormonlarının Genomik Etki Mekanizmaları 18
2.3.3.2. Tiroid hormonlarının Non-genomik Etki Mekanizmaları 19
2.3.4. Tiroid hormonları ve Nörogenez 20
2.3.4.1. Embriyonik ve Yetişkin Tip Nörogenez 20
2.3.4.2. Nörogenezin Tiroid Hormonları Tarafından Kontrolü 21
2.3.5. Tiroid Foksiyon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme 22
2.3.6. Tiroid Foksiyon Bozukluklarının UEG Üzerine Etkisi 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplama 25
3.2. Hipertiroidi Oluşturma ve Plazma T4 Düzeylerinin Ölçümü 25
3.3. Elektrofizyoloji 26
3.3.1. Uyarı ve Kayıt 26
3.3.2. Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi 27
3.3.3. Veri Kazanımı ve Uyarım 27
3.3.4. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input – Output (I/O) Curve” 28
3.3.5. Uzun Erimli Güçlenme 28
3.3.6. Veri Analizi ve İstatistik 28
3.3.7. Elektrot Verifikasyonu 28
4. BULGULAR 30
4.1. Tiroid Hormon Değerleri 30
4.2.Elektrot Verifikasyonu 30
4.3. I/O Eğrilerinin Analizi 31
4.3.UEG Yanıtlarının Analizi 33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 37
5.1. Hipertiroidi Deney Modelinin Başarısı 37
5.3.Hipertiroidinin UEG Yanıtları Üzerine Olan Etkisi 38
6. KAYNAKLAR 41
EKLER 52
Ek 1 52
ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

AMPA:	(S)-a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit
AMPAR:	(S)-a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit reseptörü
CA:	Kornu Ammonis
CREB:	cAMP yanıtlı protein bağlayan element
CRF:	Kortikotropin serbestleştirici faktör
CCK:	Kolesistokinin
Ca2+:	Kalsiyum
CaMK:	Kalsiyum bağımlı kalmodulin kinaz
cAMP :	siklik-Adenozin monofosfat
DGC:	Dentat granül hücresi
DG:	Dentat Girus
DIT:	Diiyodotirozin
ERK:	Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz
EPSP:	Eksitatör post-sinaptik potansiyel
EC:	Entorinal Korteks
FT4:	Serbest Tiroksin
fEPSP:	Eksitatör post-sinaptik alan potansiyeli
GABA:	Gamma-aminobütirik asit
GCL:	Granül hücre tabakası
HF:	Hipokampal Formasyon
HFS:	Yüksek Frekanslı Uyarım
LIA:	Büyük genlikli düzensiz aktivite
L-T4:	Levotiroksin
Mg2+:	Magnezyum
mRNA:	Haberci RNA
MIT:	Monoiyodotirozin
MAPK:	Mitojenle aktive olan protein kinaz
NMDA:	N-metil-D aspartat
NMDAR:	N-metil-D aspartat reseptörü
NSCs:	Nöral kök hücreler
NPY:	Nöropeptit Y
PLC:	Fosfolipaz C
PKC:	Protein Kinaz C
PKA:	Protein Kinaz A
PS:	Popülasyon Spike

PTG:	Post-tetanik güçlenme
SVZ:	Subventriküler zon
SGZ:	Subgranüler zon
SP:	Substrat P
SIA:	Küçük genlikli düzensiz aktivite
T4:	Tiroksin Triiyodotironin
T3:	Triiyodotironin
THR:	Tiroid hormonu reseptörü
THYE:	Tiroid hormonu yanıtlı element
UEG:	Uzun Erimli Güçlenme
VIP:	Vazoaktif İntestinal Peptit
YAP:	Yerel Alan Potansiyeli

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1. 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin (mV) Tiroid durumu ve cinsiyete göre değerleri 31
Tablo 4.2. 0,1 mA – 1,5 mA srasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimlerinin (mV/ms) Tiroid durumu ve cinsiyete göre değerleri.....32
Tablo 4.3. İndüksiyon ve İdame dönemleri için hesaplanan ortalama güçlenme değerleri. 34
Şekil 2.1. Hipokampüs ve ilişkili yapıların anatomisi. 4
Şekil 2.2. Hipokampüsün histolojisi 6
Şekil 2.3. Hipokampüsün Piramidal Nöronu 7
Şekil 2.4. Dentat Girusun Granül Hücresi 7
Şekil 2.5. Papez devresi 9
Şekil 2.6. Hipokampüste Uzun Erimli Güçlenmenin deneysel kurgusu ve bir kayıt örneği.....13
Şekil 2.7. Normal Glutamaterjik sinaptik aktarım.....14
Şekil 2.8. Uzun Erimli Güçlenmenin indüksiyonu sırasında oluşan moleküler olaylar....15
Şekil 2.9. Uzun Erimli Güçlenmenin idamesini sağlayan moleküler yolaklar ve yeni sinaps oluşumu 15
Şekil 2.10. Hipokampüste erişkin nörogenez. 21
Şekil 3.1. Stereotaksik çatıya yerleştirilmiş sıçanın deney sırasındaki görünümü.....26
Şekil 3.2. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyden kaydedilen elektriksel aktivite 27
Şekil 4.1. Solda dentat girusa sağda perforan yola yerleştirilen elektrotların neden olduğu hemorojik lezyonlar. 30
Şekil 4.2. Kontrol ve Hipertiroidili erkek ve dişi sıçanlardan elde edilen I/O eğrileri. 32
Şekil 4.3. Populasyon Spike-UEG sonuçları. 33
Şekil 4.4. EPSP-UEG sonuçları. 34
Şekil 4.5. İndüksiyon ve İdame dönemlerindeki PS genliklerinin ortalamaları.....35
Şekil 4.6. İndüksiyon ve İdame dönemlerindeki EPSP eğimlerinin ortalamaları 36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöronların doğumu anlamına gelen nörogenez nöral kök ya da progenitör hücrelerin çoğalma ve mevcut nöral devreye dahil olan yeni nöronlara farklılaşma süreci olarak tanımlanır. Merkezi sinir sisteminin doğum öncesi gelişimi tamamlandıktan sonra, nörogenez, büyük ölçüde, lateral ventrikülün subventriküler bölgesinde subventriküler zonunda (SVZ) ve hipokampüsün subgranüler zonunda (SGZ) devam eder. Deneysel çalışmalar, yetişkin dönemde dentat girus subgranüler bölgesindeki nörogenezin tiroid hormonlarının az ya da çok salgılanmasından etkilenebildiğini göstermektedir. Bu da tiroid hormonlarının hipokampüsün kontrol ettiği bilişsel süreçlerdeki rolüne işaret eder.

Yetişkin hipotiroidili hastalar, endokrin ve metabolik belirtilerinin yanında, hafıza bozukluğu gibi nörolojik ve davranışsal anormallikler gösterir. Ayrıca hayvan deneylerinde, hipotiroidide hipokampal bağımlı öğrenme performansının bozulduğu labirent testleriyle doğrulanmıştır. Sinirlilik ve uykusuzluk hali gibi şikayetlerin görülebildiği hipertiroidili hastalarda bilişsel bozukluklar daha az belirgindir. Hem yetişkin hipotiroidili hastalar hem de hipertiroidili hastalar unutkanlıktan şikayet ederler. Bu şikayetler hastaların yaşam kalitesinde önemli bir bozulmaya neden olmaz, ancak tiroid hormonlarının öğrenme ve bellek süreçlerini etkileyen fizyolojik işlevlerinin olabileceğini de gösterir.

Yetişkin tip hipertiroidide görülen öğrenme ve bellek bozuklukları, deney hayvanı çalışmaları ile de ortaya konmaktadır. Dışarıdan hormon takviyesiyle tiroid hormonu seviyesi yükseltilmiş erişkin erkek sıçanların hipokampal fonksiyon bozukluğunu belirlemek için Y labirent testi uygulanmış ve uzamsal hafıza görevinde kötü bir

performans ortaya koydukları görülmüştür. Yetişkin sıçanlarda düşük tiroid hormonu düzeylerinin, öğrenme ve bellek ile ilişkili hipokampüs ve lateral ventrikülün subventriküler bölgesi gibi yapılarda morfolojik değişikliklerin oluşumuna neden olabileceği de gösterilmiştir. Bu morfolojik değişikliklerin hipokampal sinapsların etkinliğini dolayısıyla hipokampal öğrenme ve bellek performansını etkileyebileceği düşünülebilir (1).

Bugüne kadar konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde erişkin tip hipertiroidide görülebilen öğrenme ve bellek ilişkili davranış bozukluklarının açıklanması konusunda çalışmaların yeterli sayıda olmadığı görülebilir. Hipertiroidili hastalarda gözlemlenen ve yaşam kalitesini çok etkilemeyen belirtilerin, fizyolojik öğrenme-bellek sürecindeki yerini aydınlatmak için deney hayvanı modelleri, yararlı olabilir. Uzun Erimli Güçlenme (UEG), özellikle hipokampüste, öğrenme ve belleğin sinaptik temellerini araştırmak için bir deneysel model olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında, dışarıdan tiroid hormonu verilerek oluşturulan hipertiroidi sıçan modelinde, hipokampal UEG yanıtlarının değişimi incelenmiştir. Bulgularımız, tiroid hormonlarının hipokampal sinaptik iletiyi modüle edebileceğini göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

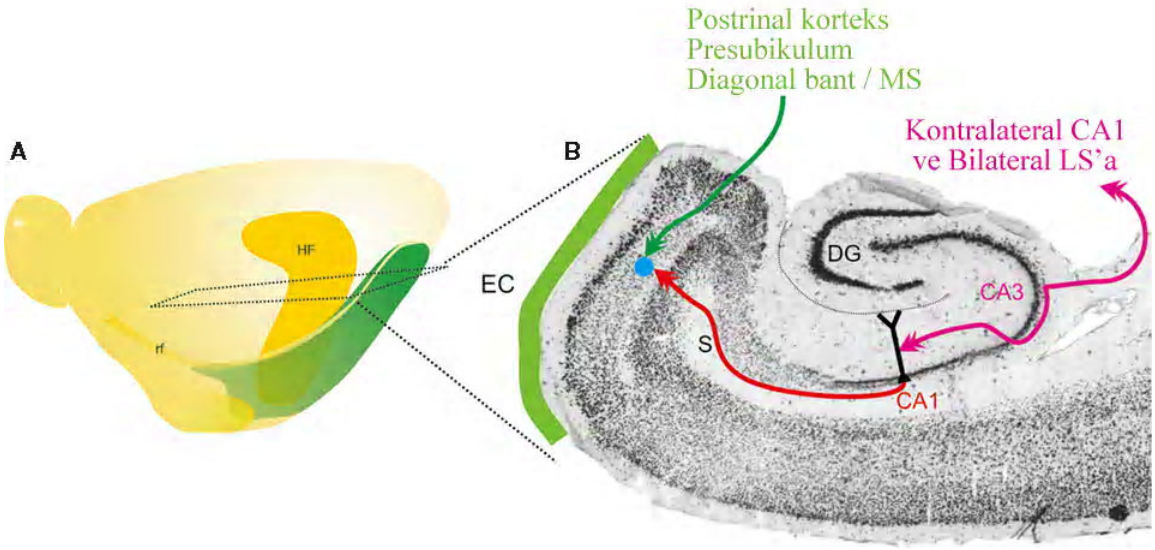
2.1.HİPOKAMPÜS

Hemen her türlü duyusal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma v.s.) küçük bir alan dahi olsa, hipokampüsü aktive eder. Buna karşılık hipokampüs, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece hipokampüs, gelen duyusal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynar (2) ve hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur.

2.1.1. Hipokampüsün İşlevsel Anatomisi

2.1.1.1. Hipokampüs 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 (3). 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 1.1, Hipokampüsü ve yakın ilişkili olduğu yapıları göstermektedir.



Şekil 2.1. Hipokampüs ve ilişkili yapıların anatomisi.
(A) Sıçan beyni sol hemisferinin konumunu ve hipokampal formasyonun (HF) ve entorinal korteksin uzantısını şematik olarak göstermektedir. (B) Sıçan hemisferinin yatay kesitinde entorinal kortekse postrinal korteksten, presubikulumdan ve yeşille gösterilen diagonal band/medyal septumdan gelen bazı önemli girdiler resimlenmiştir. Pembe ile işaretlenen edilen kısımda CA3'den CA1'e iki yönlü bağlantı ve lateral septum görülmektedir. Kırmızı ok ise CA1'den entorinal kortekse doğru ipsilateral projeksiyonu gösterir.
Kaynak: http://c431376.r76.cf2.rackcdn.com/435/ fnana-03-001/image_m/fnana-03-001-g001.jpg

2.1.1.2. Hipokampüsün Histolojisi

Hipokampüs, stratum polimorfikum, stratum piramidale ve stratum molekülare olarak adlandırılan üç tabakalı bir yapı gösterir. Bu tabakalardaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka da oluşur (4). Böylece, ventrikülün yüzeyini döşeyen ependim hücrelerinin hemen altında alveustan içe doğru Stratum oriens, Stratum piramidale, Stratum radiatum, Stratum lakunosum ve Stratum molekülare oluşur. Bu tabakalar Şekil 2.2'de görülmektedir.

Stratum Polimorfik, hipokampüsün en dış tabakası olup alveusla stratum piramidale arasında yer alır. Stratum oriens olarak da adlandırılan bu tabaka nonpiramidal hücrelerce zengindir (5). Görünümü itibariyle neokorteksin VI tabakasına benzer. Stratum oriens, lifleri ve polimorfik hücreleri içeren iç ve dış zonlara ayrılabilir. Stratum polimorfiğin dış zonundaki nöronların aksonları moleküler tabakaya ulaşır. İç zon nöronlarının aksonlarının bazıları alveusa, diğerleri ise pramidal tabakaya geçerler.

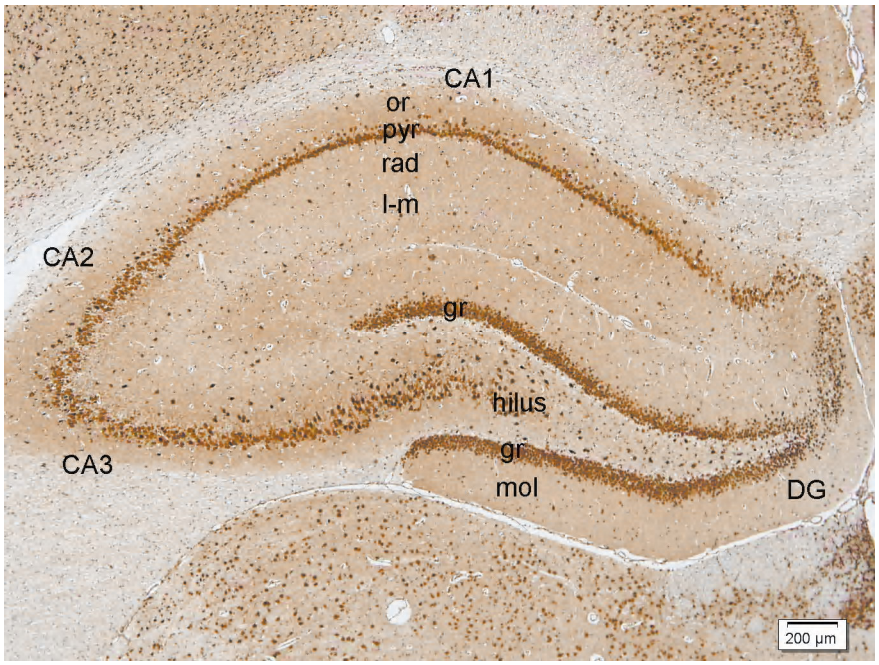
Stratum Piramidale, piramidal hücreleri bulundurur. Piramidal hücrelerin tabanları hipokampüsün ventriküler yüzeyine dönüktür. Karakteristik olarak bu tabakada küçük piramidal ve Golgi tip II hücreleri bulunmaktadır. Piramidal hücrelerin bazal ve apikal

dendritleri komşu tabakalara, aksonları ise stratum oriensten 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 (4).

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 (4). 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 subikuluma, CA4 ise dentat girusa en yakın olan alandır (6).

Stratum Molekülare, Çok az sayıda nöron içerir ve Stratum radiatum, Stratum molekülare ve Stratum lakunozum olmak üzere üç alt tabakadan yapılmıştır.

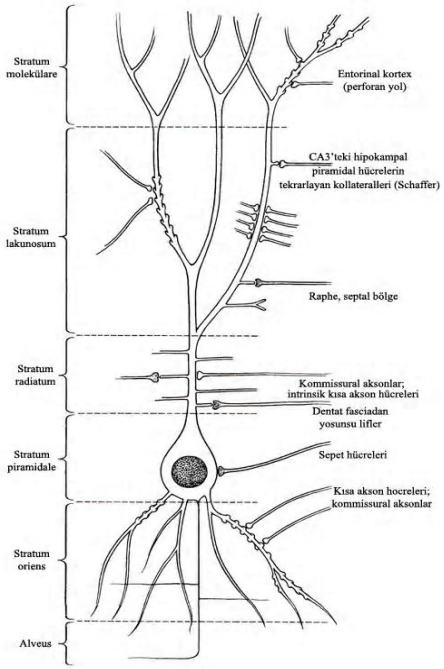
Stratum Radiatum, geniş bir ağ yapısında olup piramidal tabakanın sınırından ışınsal olarak uzanan dallara sahiptir. Stratum molekülare ve stratum lakunozum ise bazen diğer tabakalardan gelen zengin bir lif ağı içeren tek bir lamina olarak da kabul edilmektedir. Hipokampüse, entorinal alandan gelen önemli afferent lifler stratum lakunozum - molekülarede sonlanmaktadır (4).

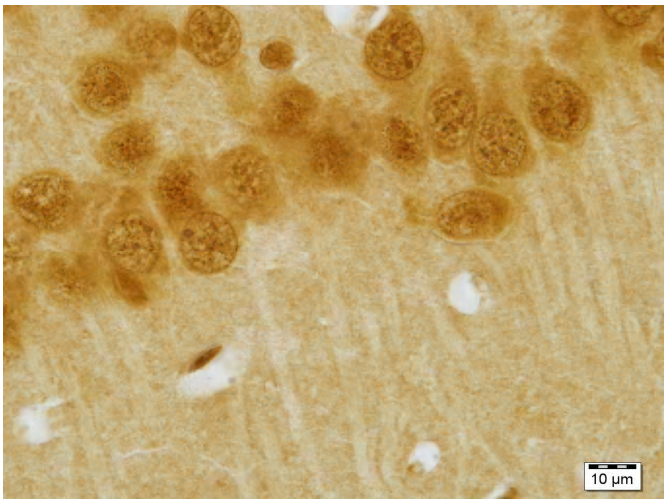


Şekil 2.2. Hipokampüsün histolojisi
Or: oriens; pyr: piramidal; rad: radiatum; l-m: lakunozum-molekülare; gr: granül; mol: molekülare; DG: dentat girus; CA: corunu ammonis. (Bu görüntü çalışmada kullanılan bir sıçandan hazırlanmıştır.)

2.1.1.3. Hipokampüsün Nöronları

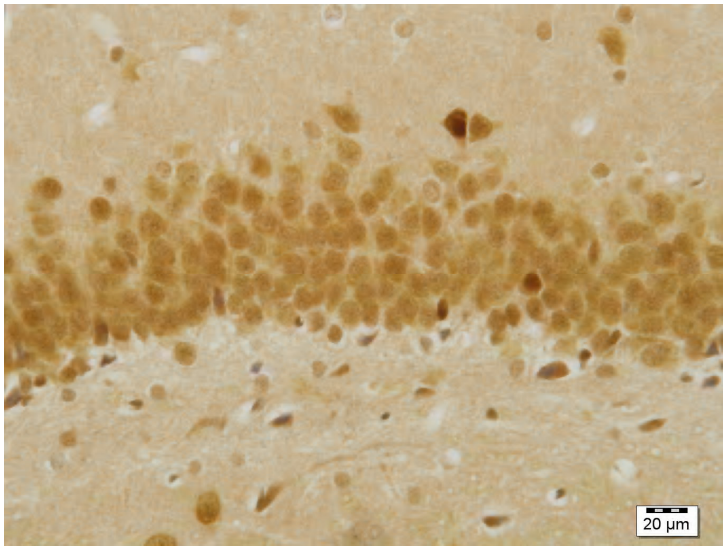
CA bölgelerinin esas nöronu piramidal nörondur. Bu nöronun soması, stratum piramidaleye yerleşir ve dentritleri bazal tabakalara (Stratum oriens ve alveolus), akson ve dallanmaları ise apikal tabakalara (Stratum Ratiatum, lakunozum ve molekülare) yönlenir. Akson dalları, stratum molekülarede entorinal korteksten (perforant path); stratum lakunozumda 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 hücreler ile ve dentritleri ise Stratum orienste kısa akson hücreleri ile bağlantı gerçekleştirir (7). Tüm bu sinapslar Şekil 2.3'te gösterilmiştir**.**





Şekil 2.3. Hipokampüsün Piramidal Nöronu
Solda, bir piramidal nöronun şematik görüntüsü ve üzerindeki sinaptik bağlantılar. Üstte, piramidal nöronun mikroskobik görüntüsü (Bu görüntü çalışmada kullanılan bir sıçandan hazırlanmıştır).

Dentat girusun (DG) esas hücreleri ise granül hücreleridir. Bu hücrelerin somaları ortadaki granül hücre tabakasında bulunur (Şekil 2.4). 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 (7).



Şekil 2.4. Dentat Girusun Granül Hücresi
(Bu görüntü çalışmada kullanılan bir sıçandan hazırlanmıştır.)

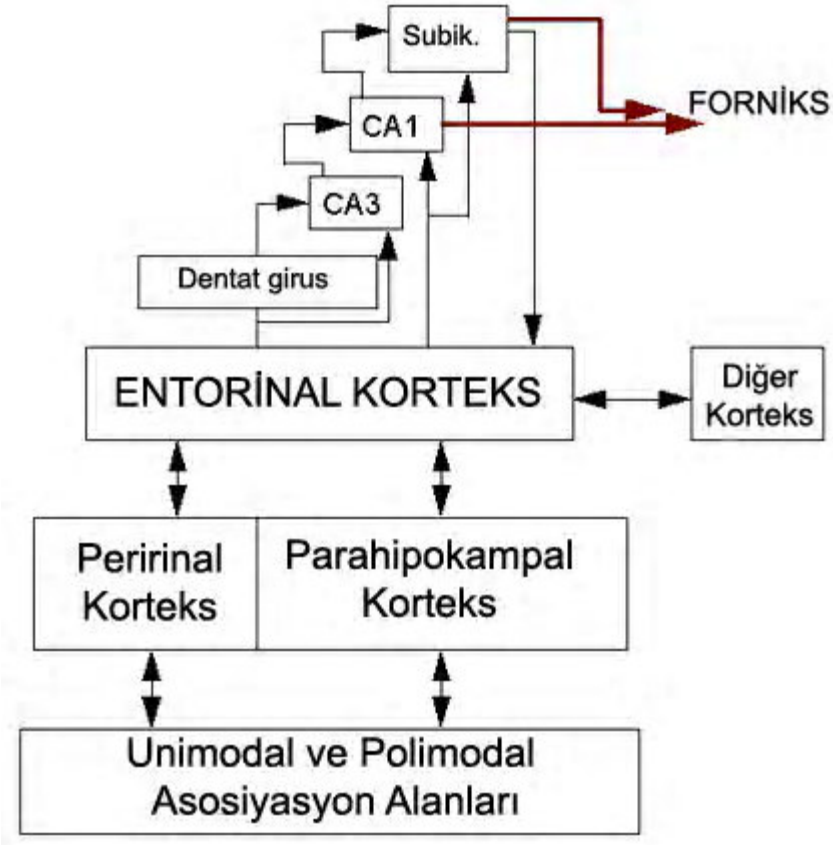
Piramidal ve granül hücreler glutamat, hipokampüsün ara nöronları niteliğinde olan hücreler ise GABA, CCK, VIP, SP, CRF, somatostatin, NPY, enkefalin, dinorfin, asetilkolin salgılarlar. CA2 hipokampüsün çok küçük bir kısmını oluştursa da bu küçük bölge epilepsi gibi büyük miktarda hücre hasarı oluşturan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

2.1.1.4. Hipokampüsün Nöronal Bağlantıları: Papez Devresi

Hipokampal formasyonun elemanları arasındaki özel bir nöral devre (Papez devresi), yapının işlevi açısından önemlidir (Şekil 2.5). 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 pariyetal, 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 en rostralinde 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 (8).

Hipokampüs içi bilgi işlemeyi sağlayan 3-sinapslı devre, entorinal korteksten dentat girus granül hücrelerine gelen perforan 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 eksitatör 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 subikuluma (singulum bandı ve fimbria/forniks) ve buradaki nöronların da EC'e projekte olması ile tamamlanır. Böylece, Şekil 2.5'te gösterildiği gibi Entorinal Korteksten başlayıp, intrahipokampal eksitatör sinapslar yaptıktan sonra yine Entorinal Kortekste sonlanan bir kapalı döngü ağı oluşur (9,10).



Şekil 2.5. Papez devresi

Kaynak: http://medinfo.ufl.edu/year2/neuro/lock/neuroexam/v11612.html

Her iki hipokampüs, komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon metoduyla yapılan çalışmalarda, hipokampüsten neokortekse direkt yollar da saptanmıştır (11).

2.1.2. Hipokampüsün Fizyolojisi

Hipokampüs, Limbik Sistemin önemli bir parçasıdır ve bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe konsolide edilmesinde ve uzamsal navigasyonda (uzamsal yön bulma) kilit rol oynar. Uzamsal yön bulma sistemi, hipokampüsün yanı sıra striatum, bazal ön beyin, beyincik ve neokortikal alanlar gibi çeşitli beyin bölgeleri içeren karmaşık bir süreçtir.

Uzamsal navigasyondaki rolü kemirgenlerde araştırılmış ve "place cell – yer hücresi" denen hücrelerin, hayvan kendi çevresinin belirli bir yerleşiminde bulunduğunda aksiyon potansiyeli patlamaları oluşturdukları ve komşu EC'deki "grid" hücreler ile

etkileştikleri saptanmıştır. 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 sürmektedirler (12).

2.1.2.1.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 pozisyondadır. Beyin sapından ve bazal ön beyinden gelen çıkan kontrol yolları, davranışın süre-giden sonuçlarını izlerler ve pekiştirme süreçleri ile ilişkili olabilirler.

Epilepsi tedavisi amaciyla hipokampüsleri çıkarılan hastalar, önceden öğrenilmiş anıları tatminkâr bir şekilde hatırlayabilir ancak sözel sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (2,13)**.** 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 (2,13).

2.1.2.2. Hipokampal Elektrofizyoloji

Hipokampal formasyonun tüm nöron ve internöronları, kronik elektrot yerleştirilmiş serbestçe hareket edebilen deney hayvanlarında kaydedilebilen bir elektriksel aktivite gösterir. Böyle bir kayıtta hipokampüse yerleştirilmiş olan elektrodun etrafındaki nöron topluluğunun ortak aktivitesinden doğan ekstrasellüler akımlar, Yerel Alan Potansiyeli (YAP) denilen bir potansiyel değişimimin kaydına neden olur (14). 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 peryodik aktivitesinden ve hipokampal formasyonun afferent girdilerinden meydana gelir. Bunun aksine, ritmik olmayan aktivite hipokampal nöronların periyodik olmayan aktivitesinden kaynaklanır. Ritmik olmayan küçük ve büyük genlikli 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 (14).

Teta aktivitesi, Piramidal ve Granül hücre sinapslarının potansiyasyonunu ya da depotansiyasyon gücünü değiştirmesi nedeni ile özellikle önemlidir (15). Sinaptik etkinliğin saatlerden günlere uzanan sürelerde güçlenmesi şeklinde tanımlanabilen ve hipokampal sinapsların en önemli özelliği olan Uzun Erimli Güçlenme (UEG) (16) in vitro koşullarda teta frekansında uyaranlarla indüklenebilir (15). 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 (17-19).

2.2. 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 bu bilginin kodlandığı, depolandığı ve geri çağrıldığı bir süreçtir (20). 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 (21). 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.

2.2.1. 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 çağrılabilme 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-çağırmayı (*declarative*, açıklamalı veya *explicit*, aleni bellek) ya da zımnen öğrenmeyi (*procedural*, usule ait veya *implicit*, örtük veya zımmi bellek) gerektirir. Deklaratif bellek (kemirgenlerde uzamsal bellek) esas olarak hipokampüsün 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 (22). Çalışan ve epizodik hafızanın ilerleyen yaş veya nörodejeneratif süreçler ile bozulma olasılığı daha yüksektir (23,24).

2.2.2. Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi

Asosiyatif öğrenme ve örtük (dekleratif olmayan) bellek, esas olarak amigdala çekirdeği ve bunun yanı sıra striatum ve nükleus akumbensin fonksiyonunu gerektirir (25). Dekleratif bellekte ise, depolama kortekste yer alıyor gibi görünse de, hipokampüs ve mediyal temporal lobun diğer yapılarını ilgilendirir (26). Dekleratif bellek bilginin sırasıyla neokortikal assosiyatif alanlardan, parahipokampal korteks, entorinal kortekse, dentat girus, CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus)'den tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alana ve sonrasında asosiyatif alana ulaşan bağlantılar ile işlenerek öğrenildiği düşünülür (27). Birçok elektrofizyoloji ve lezyon çalışmaları bu tip öğrenme için hipokampüsün kritik bir yapısı olduğunu savunan önermeleri desteklemektedir (28).

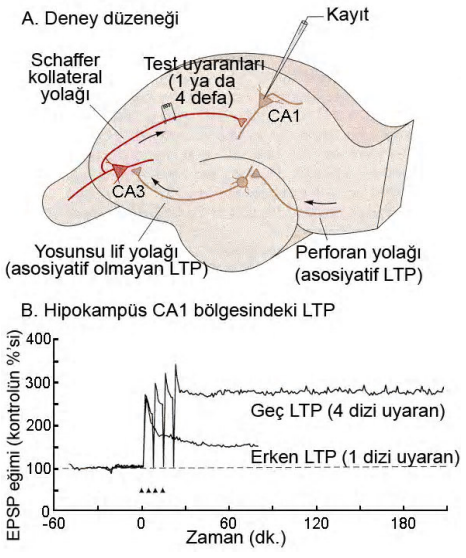
2.2.3. Uzun Erimli Güçlenme: Öğrenme ve Belleğin Elektrofizyolojik Göstergesi

Donald Hebb 1940'ların sonlarında, presinaptik nörondan postsinaptik nörona olan sinyal geçişinin güçlenmesini "A nöronunun bir aksonu B hücresini uyarmaya yaklaşmışsa ve sürekli veya kalıcı olarak uyarılmasında rol alıyorsa, hücrelerden birisinde veya her iki hücrede öyle bir gelişme veya metabolik bir değişim meydana gelir ki B'nin ateşlenmesinde rol alan A'nın etkinliğinde bir artış olur." ifadesi ile açıkladı (29). Hebbian sinaps denen bu sinapslar, presinaptik nöronun eş zamanlı

uyarımı süresince postsinaptik nöronun depolarizasyonunu gerektirir. Hebb'in kuramı, öğrenmeyi hem bilişsel hem de nörofizyolojik bir yaklaşımla incelemesinden dolayı önem taşımaktadır.

1973 yılında, Bliss ve Lomo (1973), entorinal korteksten dentat girusa gelen perforan yolu bir elektrot vasıtasıyla, yüksek frekanslı uyarı (HFS) ile uyardılar ve EPSP'lerin granül hücre tabakasında artış gösterdiğini buldular (16,30). Hebbian sinapsların elektriksel gösterimi olan ve hipokampüs kesitlerinde saatlerce kalabilen (31-34) bu güçlenmeye uzun erimli güçlenme (UEG) denir. UEG, Hebbian sinapsların özelliklerine uygun olarak, pre- ve post-sinaptik hücrelerin her ikisinin de aynı anda aktive olmasını gerektirir. Ekstraselüler kayıt elektrodunun etrafındaki hücreler, dinlenim durumundan depolarize duruma geçtiğinde kaydedilen elektriksel aktivite, eksitatör post-sinaptik potansiyellerdir (EPSP). Eşik değere ulaşan EPSP'ler aksiyon potansiyeli oluşturur ve bunlar kayıt elektroduna popülasyon spike'ı (PS) denen bir sapma şeklinde kaydedilir.

Tekrarlayan uyarı sonrası nöronal aktivitedeki değişiklikler, öğrenme ve hafıza için hücresel bir model oluşturur. Şekil 2.6'da UEG mekanizmasının deneysel kurgusu, CA3 nöronlarının Schaffer kolleterallerinin uyarıldığı ve kaydın CA1 nöronlarından alındığı modelde gösterilmiştir. Tek bir dizi (train) uyarından sonra, bazal EPSP genliği yaklaşık %150 artarken, 4 dizi uyarıdan sonra ise genlik %250 oranında artmıştır. UEG, Hebb'in kuramına bir örnektir ve belleğin fizyolojik temelini oluşturur.

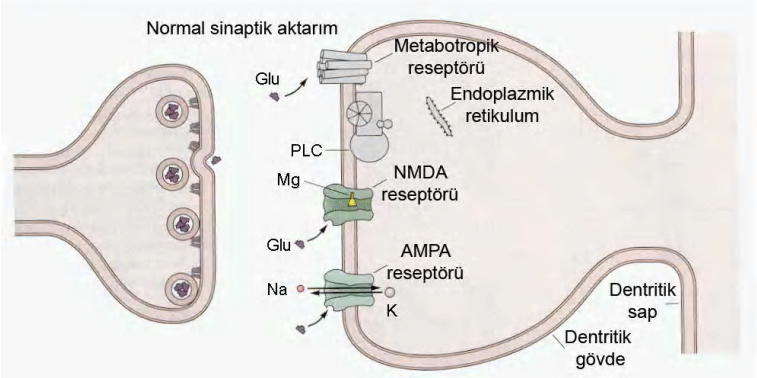


Şekil 2.6. Hipokampüste uzun erimli güçlenmenin deneysel kurgusu ve bir kayıt örneği (35).

2.2.2 UEG'nin Oluşumdan Sorumlu Moleküler Yolaklar

2.2.2.1. Glutamaterjik Sinapsta Aşırım

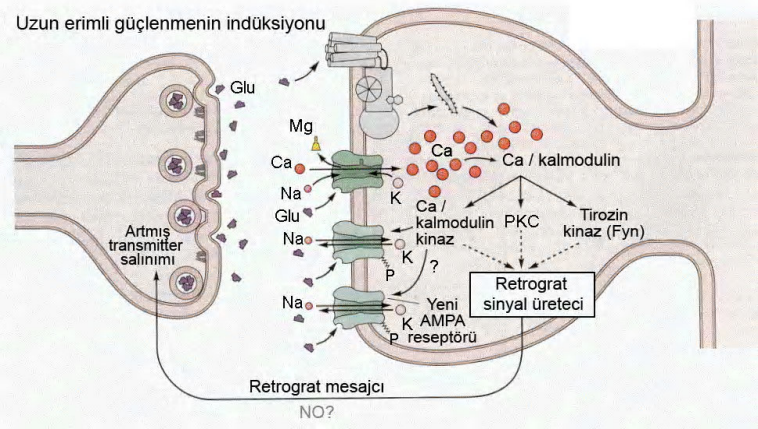
UEG' glutamaterjik sinapsların önemli bir fizyolojik özelliğidir. Normal glutamaterjik sinaptik aktarım Şekil 2.7'de şematize edilmiştir. Şekil 2.7'de görülebileceği gibi, glutamaterjik sinapslarda EPSP oluşturan iki bileşen vardır: Bunlar (S)-a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) ve N-metil-D aspartat (NMDA) reseptör aracılı bileşenleridir. Glutamat'ın non-NMDA (AMPA) reseptörüne bağlanması, sodyumun hücre içine ve potasyumun hücre dışına akışına neden olarak membranı depolarize eder. Membranın depolarizasyonu, glutamat NMDA reseptör kanalına bağlandığında kanal lümenini tıkayan ve iyon akışını engelleyen Mg^{2+} iyonunu oradan ayırır ve hücre içine Ca^{2+} girişi gerçekleşir. Glutamat, aynı zamanda metabotropik reseptörleri ve fosfolipaz C (PLC)'yi de aktive eder.



Şekil 2.7. Normal Glutamaterjik sinaptik aktarım (35).

2.2.2.2. UEG'nin Erken Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar

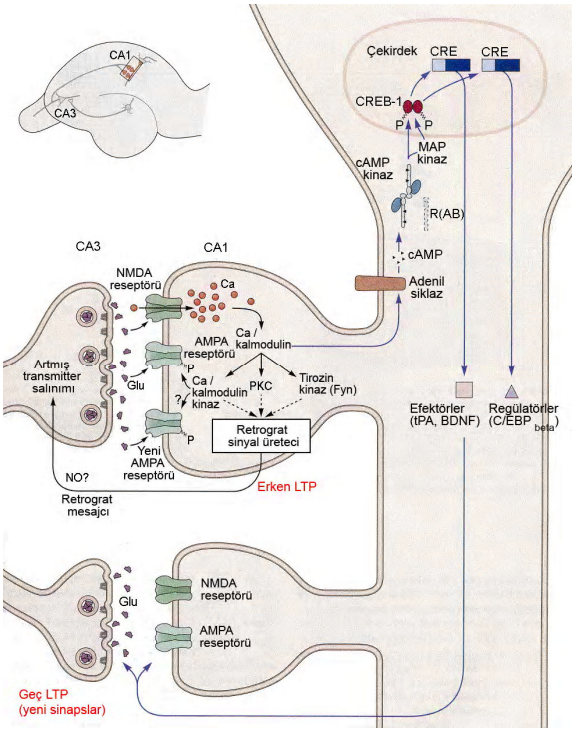
Afferent lifler HFS ile uyarıldığında, salgılanan glutamat, AMPA kanallarını açarak, membranı, NMDA reseptörlerinden Mg^{2+} iyonunun ayrılmasına yetecek kadar depolarize eder ve Ca^{2+} iyonunun hücre içine girmesini sağlar. Kalsiyum, Protein Kinaz C (PKC), kalmodulin kinaz (CaM kinaz) ve tirozin kinaz gibi kalsiyum bağımlı kinazların aktivitesini tetikler. CaM kinaz non-NMDA kanallarını fosforlar ve onların glutamat bağlama duyarlılığını artırır. Ayrıca bir retrograd haberci sentezlenir ve bu presinaptik terminale daha fazla transmitter maddenin serbestlenmesini sağlamak üzere gönderilir. Tüm bu olaylar Şekil 2.8'de gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Uzun erimli güçlenmenin indüksiyonu sırasında oluşan moleküler olaylar (35).

2.2.2.3. UEG'nin Geç Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar

UEG'nin geç fazında (Şekil 2.9) ise, hücre içinde yükselen Ca iyon seviyesi, Ca-kalmodulin bağımlı kinazı (CaMK) ve adenil siklazı aktive eder. Adenil siklaz, ATP'yi cAMP'ye çeviren enzimdir ve böylece cAMP bağımlı protein kinaz (PKA) aktive olur. PKA üzerinden başlayan yeni protein sentezi süreci, yeni sinapsların oluşumuna neden olacak yapısal değişiklikleri meydana getirir. Yeni sinaps yapımının uzun süreli bellek oluşumu için yapısal bir zemin teşkil ettiği düşünülür.



Şekil 2.9. Uzun erimli güçlenmenin idamesini sağlayan moleküler yolaklar ve yeni sinaps oluşumu (35).

Mediyal perforan yolda oluşan UEG yanıtlarının, NMDA reseptörü aktivasyonunu (36-38), cAMP seviyesinde artışı (34, 39-41), β-adrenerjik reseptörü aktivasyonunu (34, 39-41), protein kinaz A (42,43) ve C aktivasyonunu (44), tirozin 19 kinaz reseptörü aktivasyonunu (45) ve Ras-MAPK sinyal yolağını (46) gerektirdiği gösterilmiştir.

2.2.2.4. UEG'nin Oluşumunda Gen Ekspresyonu

Transkripsiyon faktörü ya da diziye-özgül DNA bağlanma faktörü, DNA'nın belirli bir dizisine bağlanarak genetik bilginin DNA'dan mRNA'ya akışını (transkripsiyon, okuma) kontrol eden proteinlerdir. Bu proteinler fonksiyonlarını tek başlarına yapabildikleri gibi RNA-polimeraz enziminin aktivatörleri veya represörleri ile birlikte de yapabilirler. cAMP yanıt elementi gibi Transkripsiyon faktörlerinin aktive ettiği gen ekspresyonu kalıpları UEG'nin uzun dönemli olmasını temin eder. Bu mekanizmalar uzun dönem sinaptik plastisite ve uzun erimli güçlenme oluşumunun altında yatan moleküler temellerdir.

Tiroid hormonu ve Östrojen reseptörlerinin de üyesi olduğu Nükleer Reseptörler, hücre nukleusunda transkripsiyon faktörleri gibi etkirler. Bu reseptörler, hedef genlerin hormon-yanıt elementlerine (HRE) reseptörün bağlanmasını sağlayan DNA bağlanma bölgeleri içerirler (47). Tiroid hormonu ile östrojen-yanıtlı element aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren sadece bir çalışma vardır (48). Tiroksin uygulamasının NMDAR ve/veya AMPAR ifadelenmesini artırdığına dair bulgular vardır.

2.3. Tiroid Bezi ve Hormonları

2.3.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi, larinks'in hemen altında ve trakea'nın önünde iki tarafta yer alır. Fetal yaşamın erken dönemlerinde işlevsel hale gelir, bu durum beyin hücrelerinin gelişimi üzerine olan etkileri ile uyumludur. Erişkinde 15–20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. 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) (49). Tiroid bezinin yapısal üniteleri tek katlı epitelyum hücreleriyle örtülü olan follikül adı verilen küremsi yapılardır (50,51).

Tiroid bezi dokuların normal fonksiyonu için gerekli olan metabolizma hızını ayarlar, fizyolojik olarak önemli iyot içeren 2 molekül (4 iyot içerdiği için T4 diye de

adlandırılan Tiroksin, 3 iyotlu T3 Triiyodotironin) üretir. T4 genellikle, hedef hücrede deiyodinaz olarak bilinen enzimle T3 e çevrildiğinden, kanda T4 konsantrasyonu daha yüksek olmasına rağmen temel tiroid hormonu olarak T3 kabul edilir (50).

2.3.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Follikül epitel hücreleri, tiroid hormonu sentezi ve salgısının hemen her fazına katkıda bulunurlar. Sentez dolaşımdaki iyodun folliküler hücrenin plazma membranından sodyumla zıt taşınmasıyla başlar. İyot follikül hücresinin içine bir kez girince, büyük hacimli iyot molekülü hücreler arası sıvıya tekrar difüze olamaz, bu durum iyodür tutulması olarak bilinir. Sodyum, sonunda Na^+/K^+ ATPaz tarafından hücrenin dışına geri pompalanır. Yakalanan negatif yüklü iyot iyonları, follikül hücresinin lüminal kenarından elektriksel ve konsantrasyon yönüne uygun olarak difüze olur. Folliküller, kolloid olarak bilinen bir madde ile doludur. Kolloidin içinde, tiroglobulin olarak adlandırılan proteinden büyük miktarlarda bulunur. Kolloide difüze olan iyot follikül hücresinin lüminal yüzünde iyot serbest radikallerine hızla okside olur; bundan sonra tiroglobulinin aminoasit yapısında bulunan tirozinin fenol halkasına eklenir. Tiroglobulinin kendisi, follikül hücreleri tarafından sentezlenir ve follikül lümenine ekzositozla salgılanır. İyodun oksidasyonundan ve kolloiddeki tiroglobulin üzerinde bulunan tirozinlere eklenmesinden sorumlu enzim, tiroid peroksidazdır ve bu da follikül hücreleri tarafından sentezlenir. İyot, tiroglobulindeki tirozinin iki pozisyonundan birine eklenebilir. Bir iyot eklenmiş bir tirozin, monoiyodotirozin (MIT) olarak adlandırılır; eğer iki iyot eklenmiş ise ürün, diiyodotirozin (DIT)'dir. Sonra ne olduğunu gösteren mekanizma tam olarak açıklanmış değildir. MIT ya da DIT molekülünün fenol halkası tirozinin kalanından ayrılır ve tiroglobulin molekülündeki diğer bir DIT ile birleşir. Bu reaksiyona da tiroid peroksidaz aracılık edebilir. Eğer iki DIT molekülü birleşirse, sonuç Tiroksin (T4)'tür. Eğer bir MIT bir DIT ile birleşirse sonuç T3'tür (50).

Kanda tiroid hormonuna ihtiyaç olduğunda folliküler hücrenin kolloide bakan yüzündeki membranların yalancı ayaklar çıkarması (fagositoz) veya mikrovilluslar arasında invaginasyonların oluşmasıyla (pinositoz) ile bir miktar kolloid (iyotlu tiroglobulinleri bulunan) endositozla hücre içine alınır. Birleşmiş MIT ve DIT ile tiroglobulin hücre içinde lizozomla birleşir. Tiroglobulinin proteolizi ile T3 ve T4 serbestlenir, folliküler hücreden hücreler arası sıvıya difüze olur ve oradan da dolaşıma geçer (50).

Tiroidal sekresyona ek olarak, beyin T3'ünün büyük bir kısmı lokal olarak, Tip 2 deiodinaz (D2) aracılığıyla lokalize olmuş T4'den üretilir. Tip 2 deiodinaz enzimi, astrositler ve tanisitler (3ncü ventrikülün duvarını kaplayan özelleşmiş glial hücre) tarafından üretilir.

2.3.3. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonu 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-α1, TR-α2, TR-β1 ve TR-β2 dir. 3 tanesi gerçekte tiroid hormonunu bağlar(TR-α1, TR-β1, TR-β2). 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 trankripsiyon faktörü olarak işlev görürler. (52). THR'leri T3'ü T4'e göre 10 kat daha fazla bağlama eğilimindedir ve ligand bağlandıktan sonra, gen ifadelenmesini ya aktive eder ya da baskılarlar (52). Nükleer THR'leri üzerinden gen ifadelenmesinin 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. Böylece, tiroid hormonları hem genomik hem de genomik olmayan mekanizmalarla önemli fizyolojik etkiler ortaya koyarlar (52).

2.3.3.1. Tiroid Hormonlarının Genomik Etki Mekanizmaları

Tiroid hormonunun genomik etkileri, hedef organların farklılaşmasında ve homeostatik açıdan korunmasında gelişim boyunca önemli rol oynar. THRα ve THRβ genleri T3 hormonu bağlayan 3 tiroid hormonu reseptörü kodlar (TRα1, TRβ1 and TRβ2) ve bu reseptörler, hedef genlerin promotor bölgelerine bağlanan tiroid hormonu yanıtlı element (THYE) olarak tanımlanırlar. Ligand bağlı olmayan tiroid hormonu reseptörleri, THYE'lerini ve ko-represörleri bağlar ve transkripsiyona izin verilmeyen bir kromatin yapısını sürdürür. T3 bağlanması, ko-represörlerin ayrılması, ko-aktivatörlerin takviyesi ve transkripsiyona izin veren bir yeni modellemenin oluşması

ile sonuçlanır. Tiroid hormonu reseptörleri, hormon yokluğunda bile gen ifadelenmesini etkileyebilirler (51,52).

Tiroid hormonunun geleneksel mekanizması hedef doku hücrelerinde T4'ün deiodinasyon ile T3'e dönüşümünü ve T3'ün saatlerden günlere uzanan bir zaman süresince intrasellüler nükleer tiroid hormon reseptörlerine bağlanıp transkripsiyonu modüle etmesidir (53,54). Tiroid hormonu eksikliği ciddi nörogelişimsel hasarlara yol açmasına rağmen (55), nükleer tiroid hormonu reseptörlerinin yokluğu gelişim üzerinde çok az bir etkiye sahiptir (56). Bu durum ya ligand bağlı olmayan tiroid hormon nükleer reseptörlerinin hipotiroidizmin sonuçlarına aracılık etmesi ile ya da nükleer olmayan tiroid hormonu reseptörlerinin varlığı ile açıklanabilir (57).

2.3.3.2. Tiroid hormonlarının Nongenomik Etki Mekanizmaları

Son çalışmalar, geleneksel nükleer sinyal yolağının dışında, genomik olmayan bir sinyal yolağının, eksojen uygulanan T3 ve T4'ün dakikalar içerisindeki ekstra nükleer plazma membran reseptörleri aracılığıyla oluşan etkilerine aracılık ettiğini göstermiştir (58). Tiroid hormonunun genomik olmayan etkileri birçok farklı hücre tipinde çeşitli fizyolojik süreçleri kapsar ve Ca^{2+}, cAMP ya da protein kinaz sinyal kaskadlarının bu süreçlere aracılık ettiği düşünülmektedir (59). Genomik olmayan etki alanları plazma zarı, sitoplazma, hücre iskeleti ve alt hücresel organellere lokalizedir. Membran reseptörü olarak Integrin-αvβ5, T4'e yüksek affinite gösterir ve MAPK (ERK1/2) sinyal yolağını aktive ederek nükleer reseptör fosforilasyonunu, anjiyogenez indüksiyonunu ve hücre büyümesini indükler (60). İntegrinler sinir sistemi gelişimi boyunca mevcutturlar (61) ve nöronal göçü (62) ile apoptozisi (63) düzenlerler. Ayrıca sitoplazmik T3/TRβ1'in fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)'ı aktive ettiği ve hipoksi ile indüklenen faktör 1α ifadelenmesini post-transkripsiyonel olarak düzenlediği gösterilmiştir (59). Diğer yandan diiyodotironinin (T2) mitokondriyal sitokrom-c-oksidaz Va'ya ve T3, p28 ve p43 denen TRα izoformlarına bağlanarak, mitokondrilerdeki hızlı termojenik yanıtlara aracılık eder (64). Ayrıca, tiroid hormonları MAPK p38 (65) izoformunu ve protein kinaz C'yi (66,67) kapsayan diğer ikincil haberci yolakları da düzenleyebilir. Hızlı tiroid hormonu sinyali, hücre içi habercileri fosforilasyon yoluyla sodyum kanal fonksiyonunu düzenleyebilir (68).

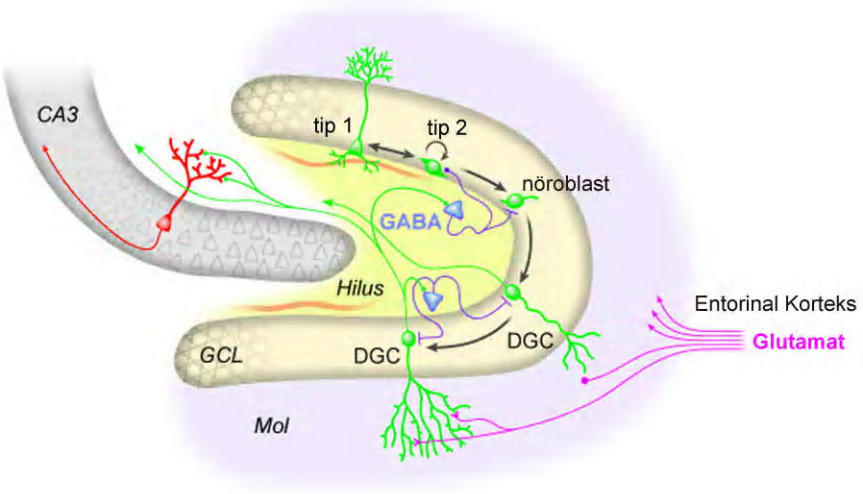
2.3.4. Tiroid hormonları ve Nörogenez

2.3.4.1. Embriyonik ve Yetişkin Tip Nörogenez

Nörogenez, nöral kök/progenitör hücrelerin çoğalma ve varolan nöral ağlara katılan yeni nöronlara farklılaşma süreçleri olarak tanımlanır. Embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra nörogenez, büyük ölçüde lateral ventrikülün subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampüsün subgranülar bölgesi ile (SGZ) sınırlıdır (69). Nörogenez bu iki bölgede erişkin yaşam boyunca devam eder (70).

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 (71).

Erişkin nörogenezde, yeni nöral tabakaları oluşmaz, oluşmuş olan tabakalara yeni olgunlaşmış nöronlar eklenir (72). Hipokampüs, insanlar dahil çeşitli memeli türlerinde yetişkin dönemde yeni nöronlar yapma yeteneği gösteren birkaç beyin bölgesinden biridir (73,74). 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 (75). Yetişkin hipokampüsde, yeni nöronların üretimi hipokampal fonksiyonda önemli bir rol oynar (76). Çeşitli çalışmalar, hipokampal bağımlı öğrenme ve bellekte hipokampal nörogenezin rolü olduğuna işaret etmektedir (76-79). Yeni nöronların bellek kapasitesini artırdığı (80), anılar arasındaki karışıklığı azalttığı (81) veya zamanla anılara yeni bilgiler eklediği (82) bildirilmişse de bazı çalışmaların bulguları bu fikri desteklememektedir (83). Hipokampüste erişkin nörogenezin başlıca hücre ve aşamaları Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Hipokampüste erişkin nörogenez.
SGZ'deki radyal hücre populasyonu pasif NSCs(tip 1 hücreleri)'ine karşılık gelir. Her ikiside 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 başlarlar.
Kaynak: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261815/figure/F1/

2.3.4.2. Nörogenezin Tiroid Hormonları Tarafından Kontrolü

Tiroksin ve T3'ün en önemli hedef organlarından biri gelişmekte olan beyin dokusudur. Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının fizyolojik fonksiyonu gelişimin belirli aşamalarında farklılaşma ve olgunlaşma programlarını başlatan bir zamanlama sinyali sağlamaktır. Tiroid hormonları beyin gelişimi süresince, miyelinizasyon, nöral ve glial hücre farklılaşması, nöronal göç, sinaptogenesis gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler (84). Tiroid hormonunun oligodendrosit öncüllerinin üretimini azalttığı ve oligodendrosit farklılaşmasında kritik rol oynadığı bilinmektedir (85). Gelişim süresince THRα'nın blokajı nörojenik öncül üretimini inhibe eder (86). Ek olarak, tiroid hormonu nöronal progenitörlerin postmitotik canlılığını sürdürmesini azaltır (87) ve ayrıca onların göçünü, dallanmasını ve spesifik fenotipik işaretleyicilerin ifadesini etkiler (88-90). Tiroid hormonunun astrositlerin gelişimi süresince olgunlaşmalarını ve morfolojilerini düzenlediği gösterilmiştir (91).

Fötal gelişim sırasında TH reseptörlerinin ifadelenmesi, fetal tiroid bezinin fonksiyonel olmasından öncedir (92) ve ligand bağlı olmayan TH reseptörlerinin fetal gelişimdeki rolleri hala tam olarak bilinmemektedir (52). Maternal tiroid hormonlarının plasentadan geçip fetal TH reseptörleri üzerine etki göstermesi de söz konusudur.

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 (93,94). Fötal tiroid hormon sekresyonu anormal olsa bile maternal transfer, nöronal gelişimde koruyucu bir rol oynar (94). 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 (95-97). Ancak gebeliğin ilk yarı dönemi boyunca maternal tiroid hormonu üretimindeki eksiklik kretenizm denen tablonun oluşmasına neden olur. Yapılan bir çalışma nörogenez başlangıcında kısa süreli maternal hipotiroksinemi (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 (88).

Hipokampüsteki tiroid hormonları yetişkin nörogenezden sorumlu olabilir (98-101). Tiroid hormonu yoksunluğu DG hücre sayısını azaltırken anormal nöronal göçe ve olgunlaşmaya sebep olur (102,103). T3 nükleer reseptör eksikliği veya mutasyonu erişkinde hipokampal yapıyı ve hipokampüs bağımlı davranışı değiştirir (104,105). Sıçanlarda THRα eksik farelerde bozulmuş nörogeneze bağlı davranış değişiklikleri ve bilişsel kusurlar bildirilmiştir (105).

2.3.5. Tiroid Foksiyon Bozukluklarında Hipokampal Öğrenme

Uzamsal öğrenme ve hafıza bozukluğu genetik olarak hipotiroid hyt/hyt farelerde ve doğuştan hipotiroid hayvanlarda belirlenmiştir (106). T3 uygulanmış sıçanlar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında uzamsal bir görevi öğrenme görevinde kötü performans gösterdikleri tespit edilmiş ve bu bulgu tiroid hormonlarının genomik olmayan (nongenomik) etkileri ile açıklanmıştır (106). Bazı çalışmalarda, tiroid hormonlarının, hipokampüste sinaptik plastisite ile ilişkili olan NMDA reseptör (107,108) alt birim ifadelenmesini düzenledikleri ve sıçan hipokampal kültürlerinde NMDA reseptör iyon akımlarını azalttığı gösterilmiştir (109,110).

Tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerinin öğrenme ve hafızayı etkilediği bilinmektedir (111). Sinir sistemi gelişimi süresince, tiroid hormonu nöronal ve glial

progenitörler üzerinde onların çoğalmalarını, canlı kalmalarını ve farklılaşmalarını düzenleyerek kayda değer etkiler ortaya koyar (112). Beyin gelişiminin kritik safhası süresince tiroid hormonu eksikliği, ciddi bilişsel ve nörolojik bozukluklara katkı yapan köklü ve sıklıkla geri dönüşümsüz morfolojik kusurlar ile ilişkilidir (113). Tiroid hormonunun gelişimsel etkilerinin çok iyi anlaşılmasına rağmen, yetişkin beyni üzerine etkisi diğerlerine oranla anlaşılamamıştır (114,115). Yetişkinlik döneminde risk taşıyan tiroid hormon düzeyleri, öğrenme, hafıza, ruhsal durum ile kuvvetli bir şekilde bağlantılı olan hipokampüs gibi beyin bölgelerinde morfolojik değişikliklerin oluşumuna sebep olabilir (100).

2.3.6. Tiroid Foksiyon Bozukluklarının UEG Üzerine Etkisi

Hipertiroidizmin LTP üzerine ve uzamsal öğrenme görevleri üzerine etkisi hala tam olarak açıklanmamıştır (116). Tiroid hormonlarının manipülasyonunun öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temsili olan UEG'yi etkilediği çeşitli hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Gelişim süresince tiroid hormonu eksikliğinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi ile ilgili davranışsal bulgular içeren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, UEG üzerine olan etkileri araştıran çalışma sayısı, özellikle hipertiroidi durumu için yeterli değildir.

Erişkin tip hipotirodili sıçanlarda, UEG'nin kontrol grubu sıçanlara göre baskılandığı konusunda çalışma bulguları arasında bir uyum vardır. Örneğin, Artış ve arkadaşları (117), % 0.05 konsantrasyonda 21 gün süreyle içme suyuna 6-n-propil-2-thiourasil (PTU) ilave ederek oluşturdukları erişkin tipi hipotiroidide, perforan yol-dentat girus sinapslarında, kontrol grubuna göre baskılanmış I/O ilişkisi, gecikmiş fEPSP ve PS yanıtları ve posttetanik güçlenme (PTG) ve UEG'nin idame fazında baskılanma olduğunu ve bu bozulmanın, Y labirent testi ile gösterildiği şekilde kötü uzamsal öğrenme performansı ile birlikte olduğunu bildirmektedirler (117). Benzer UEG baskılanma bulgusu başka bir çalışmada 1 haftalık olduklarında içme sularına propiltiourasil karıştırılarak hipotiroidi olmaları sağlanan sıçanlardan 2-6 haftalık olduklarında hazırlanan hipokampüs kesitlerinde CA1 bölgesinde de rapor edilmektedir (118). Hipotiroid sıçanlarda gözenen CA1 bölgesinden kaydedilen baskılanmış geç faz UEG yanıtları, tiroksin tedavisi ile düzelir ve bu düzelmeye siklik-AMP yanıtlı element bağlayan protein (CREB) ve mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPKp44/42; ERK1/2) gibi sinyal moleküllerinin ekspresyonundaki artış da eşik eder (119). Ayrıca

Nikotin uygulamasının da erişkin tip hipotiroid sıçanlarda, CA1 bölgesinde geç faz UEG bozukluğunu düzelttiği ve bunun CaMKIV, MAPKp44/42 ve CREB'in bazal seviyesindeki artış ile birlikte olduğu da gösterilmiştir (120). Hipotiroidizmin hipokampüs sinapslarından başka sinapslarda da benzer etkiye neden olması, bu etkinin sinir sistemi içinde daha yaygın olabileceğini düşündürür. Örneğin erişkin tiroidektomili sıçanların superior servikal sempatik ganglion sinaptik plastisitesi, normal I/O ilişkisi göstermesine rağmen bozulmuş PTP (post tetanik potansiyasyon) ve UEG gösterdiği ve bu bozulmanın hipotiroid sıçan gangliyonlarının CaMKII, nitrik oksit sentaz–1, heme oksijenaz–2, kalmodulin, protein kinaz C (PKC), ve aynı zamanda kalsineurin seviyelerindeki azalma ile birlikte olduğu belirtilmektedir (121). Levotiroksin (L-T4)'in, kurşun maruziyetinin sebep olduğu hipotiroidiyi ve sıçan hipokampüsünden kayıtlanan UEG'deki bozulmayı düzelttiği de rapor edilmektedir (122).

Gelişimin erken safhalarında tiroid hormonunun artan kan seviyesi, sıçanda hipokampal formasyonda belirgin nörokimyasal ve morfolojik değişikliklere neden olur. Buna rağmen hipertiroidizmin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olan etkisini göstermek için yapılan deneysel hayvan çalışmaları literatürde çok sınırlıdır. Pavlides ve arkadaşları, T3 enjeksiyonu ile oluşturdukları konjenital hipertiroid sıçanlarda UEG oluşumunun bozulduğunu ve bunun uzamsal öğrenme performansındaki bozulma ile beraber olduğunu buldular (123). Benzer bulgular 21 gün boyunca ip 0,2 mg/kg/ gün tiroksin verilerek erişkin tip hipertirodizm oluşturulan 9–10 aylık sıçanlarda da gösterilmiş olup Tiroksin verilen sıçanlar uzamsal bellek görevinde önemli ölçüde kötü performans sergilediler ve elektrofizyolojik analizlerde input-output ilşkisinde azalma görüldüğü bildirilmektedir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplama

Bu çalışma için, 12 erkek ve 12 dişi yetişkin Wistar sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretildi. Sıçanların ağırlıkları 263–345 g arasında olup, musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Sıçanlar Kontrol Grubu ve Hipertiroidi Grubu olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı (n=12 her grup için; 6 erkek 6 dişi). Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen gösterildi. Bu deney, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 05.12.2006 tarih ve 01/461 sayılı onay alındıktan sonra gerçekleştirildi.

3.2. Hipertiroidi Oluşturma ve Plazma T4 Düzeylerinin Ölçümü

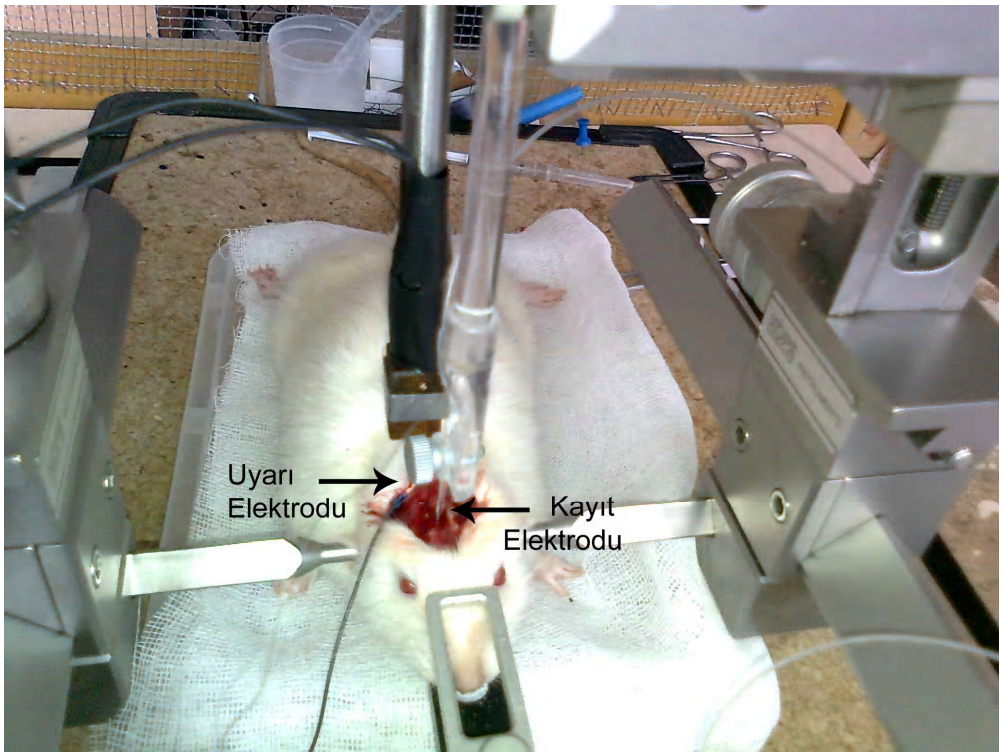
L-Tiroksin (Sigma, CAS:51-48-9) %5 etanol ve serum fizyolojikten oluşan bir taşıyıcı hacimde çözüldü. Hipertiroidi grubuna 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde hazırlanan L-Tiroksin, 1 mL hacim içinde ip yoldan 21 gün süre ile verildi (124).

Plazma T4 düzeyleri hipertiroid ve kontrol grubuna ait sıçanlardan alınan kandan ölçüldü. Kan örnekleri alımı takiben derhal 3000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Daha sonra plazma örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar -20^{o}C'de saklandı. Ölçümler ticari bir ELISA kiti (GenWay Biothech Inc, San Diego, CA) kulanılarak yapıldı. Ticari kitin el kitabına göre kitin alt sınır ölçüm değeri 0.269 µg/dl ve varyasyonu % 5,2 idi.

3.3. Elektrofizyoloji

3.3.1. Uyarı ve Kayıt

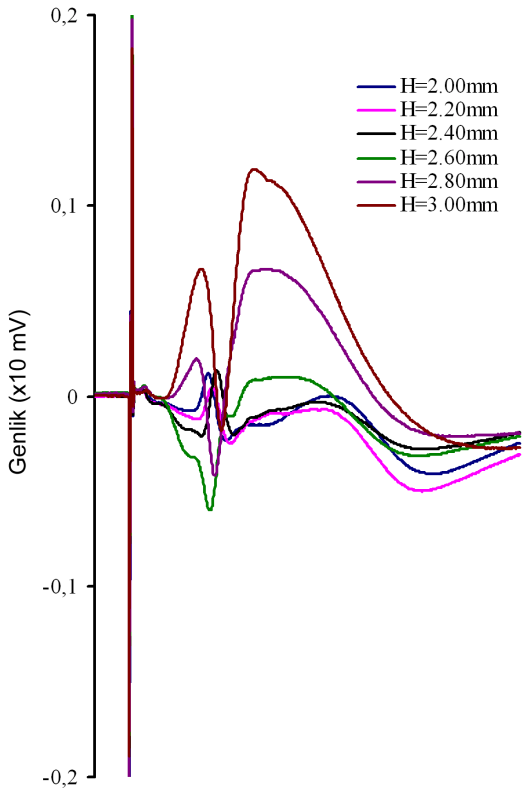
Sıçanlar üretan (1.2 g/kg, ip) ile anestezi edildikten sonra stereotaksik çatıya (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) yerleştirildi. Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan sağ kranyotomiden sonra bir bipolar elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 µm çaplı, ucu dışında izole edilmiş) vasıtasıyla medyal perforan yol (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2) uyarıldı. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA) bağlandı. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan Borosilikate kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, Sutter Instrument Co, USA) ile hazırlanan ve içi 3M NaCl ile doldurulan cam mikropipet (uç dürenci 2–10 MΩ) dentat girusun hilusuna (bregmaya göre mm: AP: -3.5, ML: 2.15) yerleştirildi. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına kondu ve referans elektrot olarak kullanıldı. Kayıt elektrodunun içine yerleştirilen klorlanmış bir gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kıskaç yükseltecine (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı. Deney sisteminin bir fotoğrafı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Stereotaksik çatıya yerleştirilmiş sıçanın deney sırasındaki görünümü

3.3.2. Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi

Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, pozitif yönlü bir sapmayı (EPSP) takip eden negatif yönlü bir sapma (PS) elde edilene kadar derin yapılara indirildi. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırarak en büyük cevabın eldesi sağlandı. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,51 mm kayıt elektodu için 2,97 mm idi. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektriksel aktivite, Şekil 3.2'de görülmektedir.



Şekil 11. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyden kaydedilen elektriksel aktivite

3.3.3. Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü "Scope" yazılımı (AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapıldı. Tek fazlı 10 V 0,175-ms süreli palslar A/D çevirici (Powerlab/8SP, AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla oluşturuldu ve uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanıldı. Kaydedilen biyolojik

sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltildi. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırıldı.

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

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

3.3.5. Uzun Erimli Güçlenme

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

3.3.6. Veri Analizi ve İstatistik

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

3.3.7. Elektrot Verifikasyonu

UEG kaydı tamamlandıktan sonra, hayvanlar aort aracılığı ile önce %0.9'luk serum fizyolojikle devamında ise %10'luk formaldehit solüsyonu ile perfüze edildi. Perfüzyondan sonra, beyinler çıkarıldı ve hipokampüslü beyin kesitleri 5 gün boyunca %10'luk formaldeditte bekletilerek fikse edildi. Sonrasında sırasıyla dehidrasyon, şeffaflandırma (temizleme) ve paraplast içine gömme işlemleri uygulandı. Verifikasyon

kanülasyonu için 10-µm kalınlığında dizisel kesitler alındı. Parafin uzaklaştırıldıktan ve hidrasyondan sonra kesitler Crossman's üçlü boyası (112) veya Luxol Fast Blue ve Kluver-Barrera metoduna (113) göre Cresyl Violet Acetate boyası ile boyadı. Doku kesitleri konvansiyonel ışık mikroskobu (BX51 Olympus, Tokyo, Japan) ile incelendi. Test edilen tüm durumlarda, uyarı elektrodunun pozisyonu perforan yolda ve kayıt elektrodu da dentat girusun granül hücre tabakasında olacak şekilde ayarlandı.

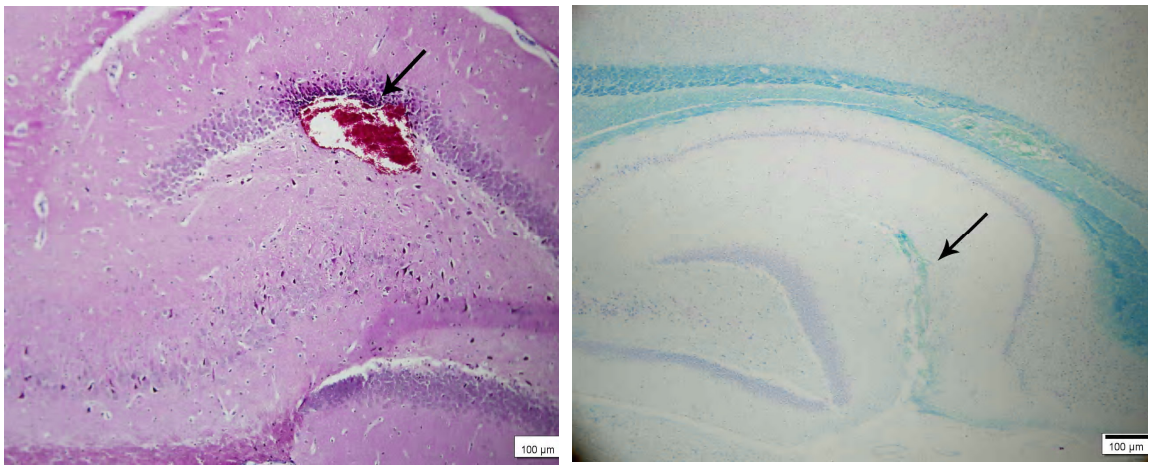
4. BULGULAR

4.1. Tiroid Hormon Değerleri

Erkek hipertiroid sıçanların ortalama T4 seviyesi (7,98±1,77µg/dl) erkek kontrol sıçanlarından (1,37±0,60); dişi hipertiroid sıçanların ortalama T4 seviyesi (9,08±2,12 µg/dl) dişi kontrol sıçanlarından (1,29±0,62 µg/dl) yüksek bulundu ($p<0,05$).

4.2.Elektrot Verifikasyonu

Bir örnek sıçanda, elektrodların yerleşimi Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Solda dentat girusa sağda perforan yola yerleştirilen elektrotların neden olduğu hemorojik lezyonlar

4.3. I/O Eğrilerinin Analizi

PS-I/O eğrilerine hipertiroidi ve cinsiyetin etkisi: 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin tiroid durumu ve cinsiyete göre gruplanmış değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir. Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi uyarı şiddeti arttıkça PS genliğinin artığını ($F_{7,140}$=82,330; p<0,001); Tiroid durumu, cinsiyet veya tiroid durumu x cinsiyet etkileşiminin, bu artışı etkilemediğini (p>0,05) ortaya koydu. Hipertiroidi ve Kontrol Grupları arasında, her iki cinsiyet için farklı uyarı şiddetleri ile oluşturulan PS genlikleri Student t testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.1. 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin (mV) Tiroid durumu ve Cinsiyete göre değerleri

	Erkek			Dişi		
Uyarı Şiddeti	Kontrol	Hipertiroid	p	Kontrol	Hipertiroid	p
0,1 mA	,79±,66	,85±,92	0,91	1,61±1,34	1,81±1,47	0,82
0,3 mA	2,92±,53	3,48±2,33	0,58	4,70±2,23	4,12±1,82	0,63
0,5 mA	4,94±1,86	5,04±1,80	0,93	6,87±2,75	6,03±1,84	0,55
0,7 mA	6,62±3,93	7,20±1,82	0,75	8,35±2,95	7,22±1,96	0,45
0,9 mA	7,41±4,07	8,30±2,12	0,65	9,25±2,71	8,31±2,12	0,52
1,1 mA	7,77±5,03	8,73±2,26	0,68	9,86±2,11	9,37±2,02	0,69
1,3 mA	8,17±5,00	9,04±2,44	0,71	10,51±1,88	10,06±2,62	0,74
1,5 mA	8,33±5,21	9,40±2,52	0,66	10,44±1,54	10,56±1,99	0,91

Değerler, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. p, Student t testi ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi. Hiçbir uyarım şiddetinde her iki cinsiyet için hipertiroidili ve kontrol grubuna ait sıçanlar arasında PS genliğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

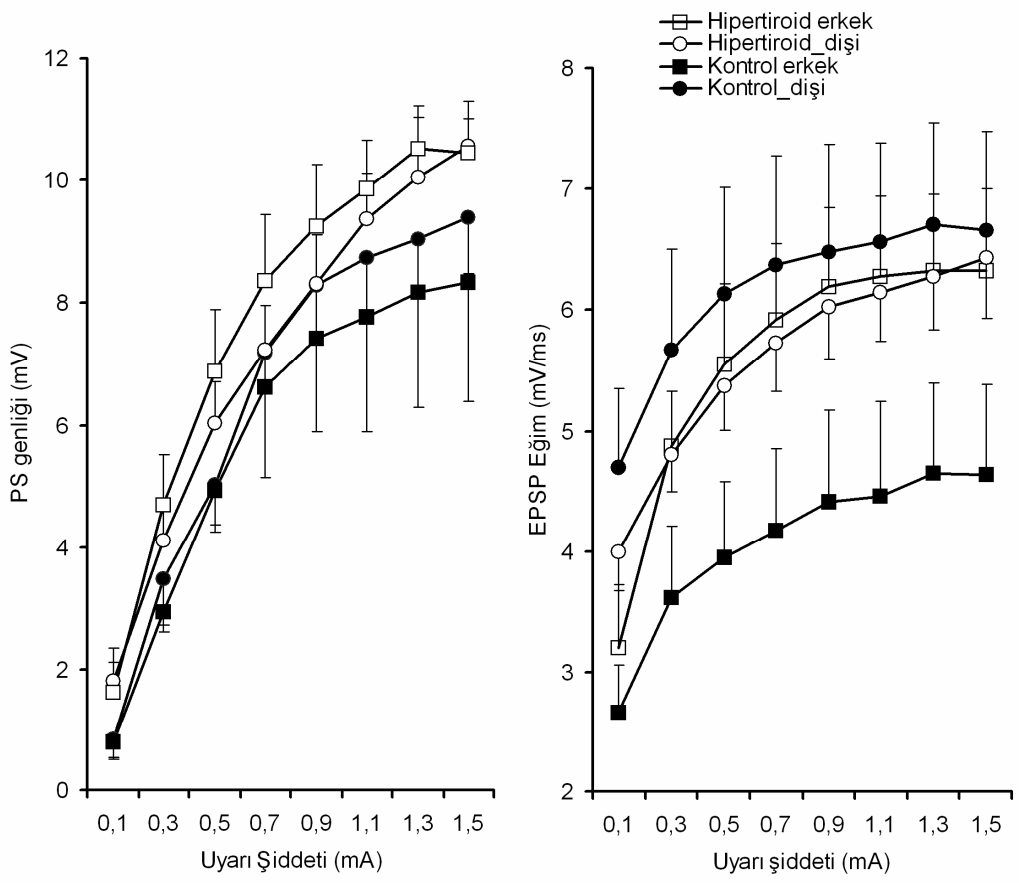
EPSP-I/O eğrilerine hipertiroidi ve cinsiyetin etkisi: 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimlerinin tiroid durumu ve cinsiyete göre gruplanmış değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir. Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi uyarı şiddeti arttıkça EPSP eğiminin artığını ($F_{7,140}$=50,334; p<0,001); Tiroid durumu, cinsiyet veya tiroid durumu x cinsiyet etkileşiminin, bu artışı etkilemediğini (p>0,05) ortaya koydu. Hipertiroidi ve Kontrol Grupları arasında, her iki cinsiyet için farklı uyarı şiddetleri ile oluşturulan EPSP eğimleri Student t testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.2. 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimlerinin (mV/ms) Tiroid durumu ve cinsiyete göre değerleri

	Erkek			Dişi		
Uyarı Şiddeti	Kontrol	Hipertiroid	p	Kontrol	Hipertiroid	p
0,1 mA	2,67±1,05	3,20±1,40	0,47	4,70±1,78	4,00±,85	0,41
0,3 mA	3,61±1,61	4,87±1,22	0,16	5,67±2,23	4,81±,84	0,40
0,5 mA	3,95±1,69	5,55±1,79	0,14	6,13±2,34	5,38±,99	0,48
0,7 mA	4,18±1,82	5,92±1,72	0,12	6,38±2,40	5,73±1,06	0,56
0,9 mA	4,42±2,03	6,19±1,77	0,14	6,48±2,37	6,03±1,16	0,69
1,1 mA	4,46±2,09	6,28±1,79	0,14	6,57±2,19	6,15±1,10	0,69
1,3 mA	4,65±1,98	6,32±1,70	0,15	6,70±2,28	6,28±1,20	0,70
1,5 mA	4,63±2,01	6,32±1,81	0,16	6,66±2,17	6,43±1,33	0,83

Değerler, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. p, Student t testi ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi. Hiçbir uyarım şiddetinde her iki cinsiyet için hipertiroidili ve kontrol grubuna ait sıçanlar arasında PS genliğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

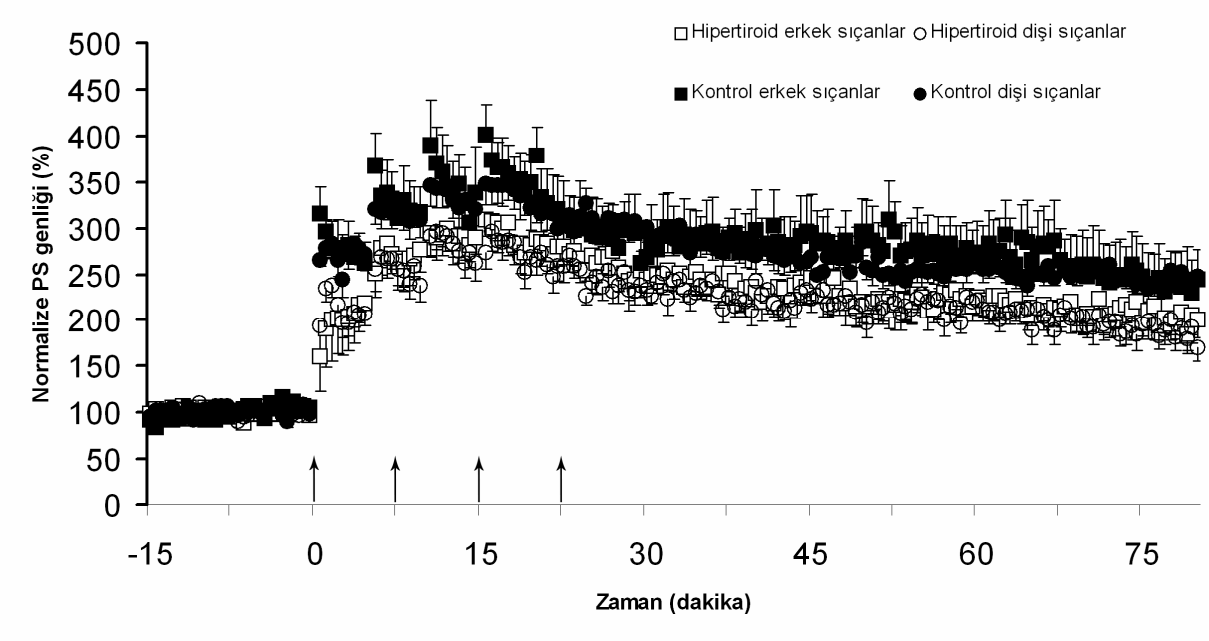
PS-I/O ve EPSP-I/O eğrileri Şekil 4.2'de görülmektedir.



Şekil 12. Kontrol ve Hipertiroidili erkek ve dişi sıçanlardan elde edilen I/O eğrileri

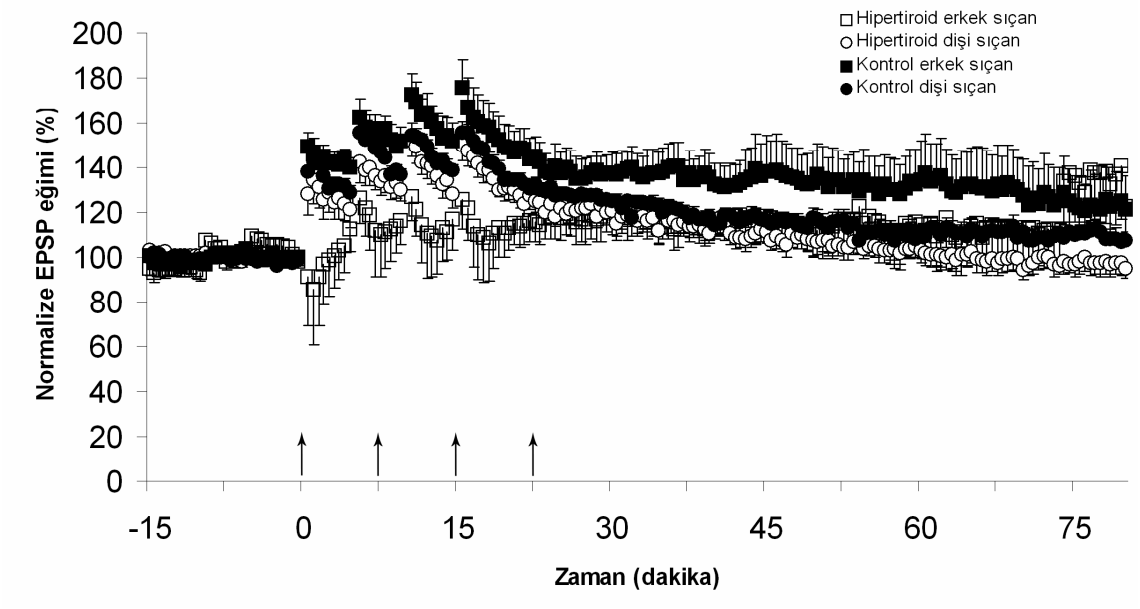
4.3.UEG Yanıtlarının Analizi

Uzun Erimli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol (erkek ve dişi) ve hipertiroidili (erkek ve dişi) sıçanlara ait Popülasyon Spike genliklerinin ve eksitatör postsinaptik potansiyel eğim değişiminin deney sürecince olan değişimi sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Popülasyon Spike-UEG sonuçları

Uzun Erimli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol (erkek ve dişi) ve hipertiroidili (erkek ve dişi) sıçanlara ait Popülasyon Spike (PS) genliklerinin deney süreçlerinin ortalaması (her bir grup için n=6). X ekseni: dakika cinsinden zaman. 0 anı ilk HFS uyaranının (100 Hz, 1sn, ok) verildiği an. Y ekseni: PS genliğinin -15 ile 0 anı arasındaki ortalama değerine göre yüzde değişimi.



Şekil 4.4. EPSP-UEG sonuçları
Uzun erimli güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol (erkek ve dişi) ve hipertiroidili (erkek ve dişi) sıçanlara ait eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimlerinin deney süreçlerinin ortalaması (her bir grup için n=6). X ekseni: dakika cinsinden zaman. 0 anı ilk HFS uyaranının (100 Hz, 1sn, ok) verildiği an. Y ekseni: EPSP eğiminin -15 ila 0 anı arasındaki ortalama değerine göre yüzde değişimi.

HFS dönemindeki UEG yanıtlarının ortalaması indüksiyon; son HFS verilmesini takiben deneyin sonuna kadar elde edilen UEG yanıtlarının ortalaması idame dönemi olarak tanımlandı. Her iki döneme ait güçlenme değerleri Popülasyon Spike genliği ve eksitatör postsinaptik potansiyel eğimi için olmak üzere Tablo 4.3'de sunuldu.

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

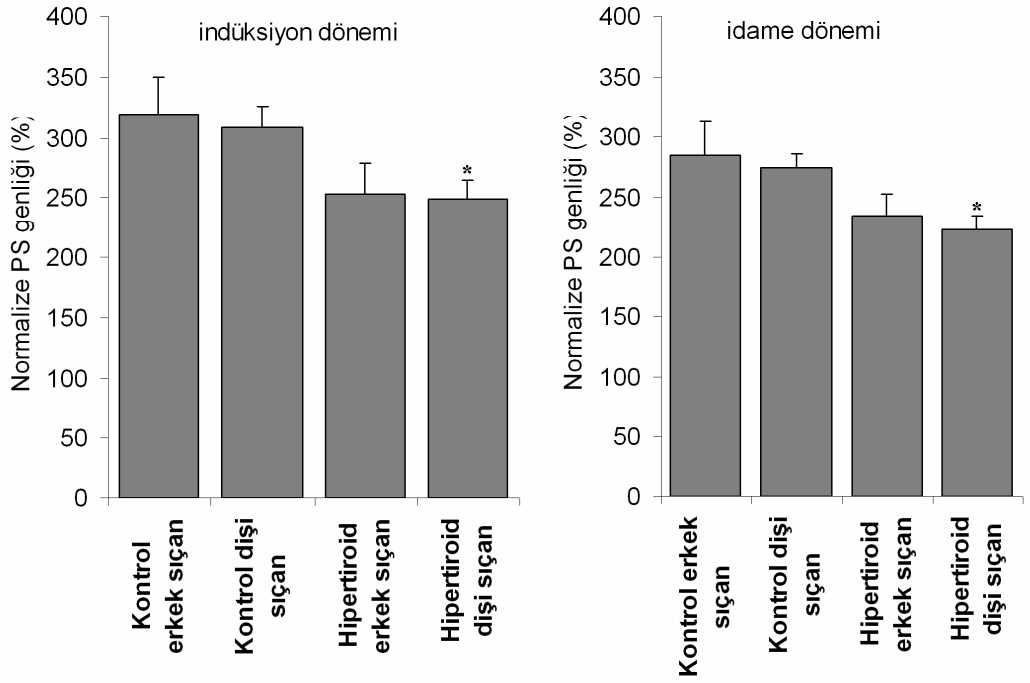
		Erkek		Dişi	
	Uyarı Şiddeti	Kontrol	Hipertiroid	Kontrol	Hipertirod
PS	İndüksiyon	319±81	254±69	308±46	249±40*
	İdame	284±77	235±46	274±33	223±29*
EPSP	İndüksiyon	153±14	110±38*	143±7	134±18
	İdame	135±31	117±28	119±8	111±13

Değerler (%) ortalama ± standart sapmadır. *Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık.

Bazal kayıtlar elde edildikten sonra 4 HFS uyaranı (100 Hz) 5 dakika ara ile verildi. PS genliği dört HFS uyarının verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde, erkeklerde kontrol grubunda %319±81 oranında, hipertiroidlerde %254±69 oranında; dişilerde ise

kontrol grubunda %308±46 oranında hipertroidi grubunda %249±40 oranında potansiyalize oldu (Tablo 4.3). 2-Faktör Tek Değişkenli ANOVA, Grup için anlamlı ($F_{1,23}=6,149$; $p=0,022$) bir etki ortaya koyarken, Cinsiyet ve GrupxCinsiyet etkileşimleri anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hangi cinsiyette gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu incelendiğinde indüksiyonun dişi hipertiroid sıçanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı (Student t testi, $p=0,039$); erkeklerde ise farkın anlamlı olmadığı ($p=0,163$) görüldü.

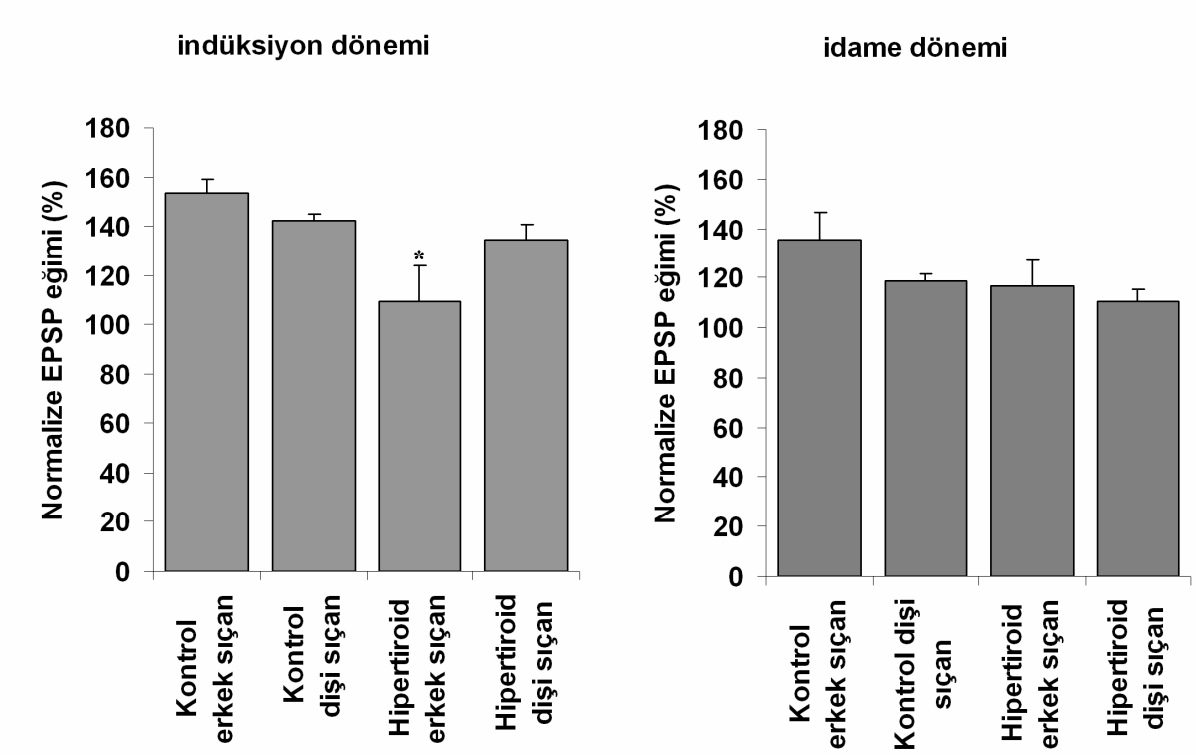
PS genliği son HFS uyarının verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde, erkeklerde kontrol grubunda %284±77 oranında, hipertiroidlerde %235±46 oranında; dişilerde ise kontrol grubunda %274±33 oranında hipertroidi grubunda %223±29 oranında potansiyalize oldu (Tablo 4.3). 2-Faktör Tek Değişkenli ANOVA, Grup için anlamlı ($F_{1,23}=6,024$; $p=0,023$) bir etki ortaya koyarken, Cinsiyet ve GrupxCinsiyet etkileşimleri anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hangi cinsiyette gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu incelendiğinde idame döneminde görülen PS potansiyalizasyonunun dişi hipertiroid sıçanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı (Student t testi, $p=0,018$); erkeklerde ise farkın anlamlı olmadığı ($p=0,163$) görüldü.



Şekil 4.5. İndüksiyon ve İdame dönemlerindeki PS genliklerinin ortalamaları
Kontrol ve hipertiroidili sıçanlarda indüksiyon ve idame dönemlerinde ortalama popülasyon spike (PS) genliği uzun erimli güçlenme yanıtlarının ortalamaları. Hem indüksiyon hem de idame döneminde hipertiroidili dişi sıçanlarda gözlenen güçlenme, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür (*$p<0,05$).

EPSP eğimi dört HFS uyarının verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde, erkeklerde kontrol grubunda %153±14 oranında, hipertiroidi grubunda %110±38 oranında; dişilerde ise kontrol grubunda %43±7 oranında hipertroidi grubunda 134±18 oranında potansiyalize oldu (Tablo 4.3). 2-Faktör Tek Değişkenli ANOVA, Grup için anlamlı ($F_{1,23}=8,086$; $p=0,010$) bir etki ortaya koyarken, Cinsiyet ve GrupxCinsiyet etkileşimleri anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Hangi cinsiyette gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu incelendiğinde indüksiyonun erkek hipertiroid sıçanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı (Student t testi, $p=0,025$); dişilerde ise farkın anlamlı olmadığı ($p=0,314$) görüldü.

EPSP eğimi son HFS uyarının verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde, erkeklerde kontrol grubunda %135±31 oranında, hipertiroidlerde %117±28 oranında; dişilerde ise kontrol grubunda %119±8 oranında hipertroidi grubunda %111±13 oranında potansiyalize oldu (Tablo 4.3). 2-Faktör Tek Değişkenli ANOVA testi ile, Grup, Cinsiyet ve GrupxCinsiyet etkileşimleri anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.6. İndüksiyon ve İdame dönemlerindeki EPSP eğimlerinin ortalamaları
Kontrol ve hipertiroidili sıçanlarda indüksiyon ve idame dönemlerinde ortalama eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimi uzun erimli güçlenme yanıtlarının ortalamaları. İndüksiyon döneminde hipertiroidili erkek sıçanlarda gözlenen güçlenme, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür (*$p<0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Hipertiroidi Deney Modelinin Başarısı

Çalışmada 21 gün süreyle ip yolla 0,2 mg/kg tiroksin uygulaması plazma T4 hormonu düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseltmiştir. Bu, hem uygulanan dozun hem de sürenin sıçanlarda hipertiroidi oluşturmak için etkin olduğunu göstermektedir. Bununla beraber hormonun içme suyuna katılarak 30 gün süreyle sıçanlara verilmesi de hipertiroidi oluşturabildiği daha önceki çalışmada bildirilmektedir (125).

5.2. Hipertiroidinin I/O Eğrileri Üzerine Etkileri

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

Literatürde deneysel hipertiroidi modelinde I/O üzerine olan etkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Taşkın ve arkadaşları deneysel hipertiroidili sıçanlarda EPSP-I/O eğrilerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir (106). PS-IO ilişkisinde ise kontrol grubuna göre PS eğrilerinde hipertiroidili grupta baskılanma gözlemişlerdir. Bu nedenle hipertiroidinin özellikle I/O ilişkisi üzerine olan etkisini araştıran daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

I/O ilişkisine dair bulgularımız hipertiroidinin dentat girusta elektriksel uyarı ile depolarize olan nöral populasyon sayısına etkisinin olmadığını göstermiştir çünkü fEPSP eğimlerinde kontrol ve hipertiroidi grupları arasında farklılık gözlenmemiştir. İki grup arasında popülasyon spikelarında fark gözlenmesi hipertiroidinin dentat girus nöral populasyonunda aksiyon potansiyeli yayılımı için eşik değerini yükseltmiş olacabileceğini düşündürebilir.

5.3.Hipertiroidinin UEG Yanıtları Üzerine Olan Etkisi

İndüksiyon ve idame döneminde dişi hipertiroid sıçanlarda, PS genliğinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede küçük olduğu, fakat erkeklerde ise farkın anlamlı olmadığı görüldü. EPSP eğiminin UEG'si dişilerde hipertiroidi ve kontrol grubu arasında farklı bulunmaz iken, erkeklerde sadece indüksiyon döneminde hipertiroidili sıçanlarda kontrol grubundan düşük bulundu.

Sunulan bulgular tiroksinin, erişkin sıçanlarda dentat girus nöronlarının plastisitesinde değişikliklere yol açan etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Bu etki cinsiyet bağımlı bulunmuştur: PS genliğindeki azalma dişi hipertiroid sıçanlarda; EPSP eğimindeki azalma ise erkek hipertiroid sıçanlarda görülmüştür.

Aşırı tiroid hormonunun etkilerini sıçanlarda inceleyen iki elektrofizyolojik çalışma bulunmaktadır. Diğer çalışmalar bulgularımıza paralel olarak dışardan T3 verilerek hipertiroidi oluşturulmuş sıçanlarda LTP oluşumunun etkinliğinin anlamlı şekilde azaldığını bulmuşlar ve bu bulgu neonatal hipertiroidinin hipokampal LTP'yi bozduğuna işaret etmektedir (123). Bağlantılı olarak, dentat girusa uygulanan lokal T4 mikroenjeksiyonu normotiroid sıçanlarda ve propiltiyourasil verilen sıçanlarda mediyal perforan yolun uyarılması ile kaydedilen popülasyon spike genliğinde hızlı ve uzun süreli azalmaya neden oldu (126). İlginç bir şekilde, hipotiroidili sıçanlarda I/O ilişkisinin baskılandığı (1, 127-128) ve LTPnin bozulduğu (1, 127-128)ortaya konmuştur. Hipotiroid hayvanlara uygulanan tiroid hormonu tedavisinin bu iki

nörofizyolojik anormalliği normalize etmede başarısız olduğu bildirilmektedir (127). Aynı şekilde bizim bulgularımızda da beklenildiği gibi tiroksinin dentat girus hücresinin elektriksel cevaplarını baskıladığı gözlendi. Mevcut çalışmada dentat girus histolojisi ve NMDA reseptörleri ekspresyonu çalışılmamış olsa da, bozulmuş LTP ve uzamsal öğrenme görevini açıklayabilecek tek muhtemel mekanizmanın NR1 mRNA ya da NR2B mRNA ekspresyonu gibi NMDA reseptörleri alttiplerindeki farklı ekpresyon değişimleri olduğu konusunda hemfikiriz (129-131). T4 ün indüklediği elektrofizyolojik ve davranışsal değişikliklerin altında yatan hücresel mekanizmalar hipokampal formasyondaki morfolojik değişikliklere dayanıyor olabilir. Hipotirodili sıçanların dentat girusunda granül hücreler dahil olmak üzere hücre oluşumunda, olgunlaşmasında ve büyüme hızındaki azalmanın rapor edilmesine rağmen (107, 132-133) hipertiroidili hayvanların hipokampal formasyonu ile ilgili morfolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hipertiroidizmin CA1 pramidal hücrelerinin apikal dentritik spine yoğunluğunda anlamlı bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir(116). Ancak dentat girus için morfolojik veriler hala yetersizdir.

Hipertiroidili sıçanlar üzerinde yapılan bazı davranışsal çalışmaların sonuçları kısıtlı bilgi içerir ve tartışmaya açıktır. Mevcut çalışmada bulunduğu gibi hipertiroidili sıçanlar kontrol grubuna göre uzamsal görevlerde daha kötü performans gösterdiklerinden hipertiroidizmin LTP yi bozduğu düşünülmektedir. Bu bulgulara uygun olarak,T3 ile muamele edilen sıçanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında uzamsal görevlerde anlamlı şekilde bozulma ve LTP indüksiyonunda azalma görülmüştür(123). Bu bulgu Smith ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu değildir (134). Smith ve arkadaşları yüksek doz (5 mg) T4 verilen grupta performansın arttığını ancak bu artışın 4. gün ortaya çıktığını rapor etmektedirler (134).

Elde edilen hiçbir sonuç gözlemlenen elektrofizyolojik değişikliklerin sadece artmış tiroksine ve TRH'nın azlığına bağlı olamayabileceğini gösterdi. TRH-immünreaktif hücrelerin CA2 ve CA3'ün piramidal ve granüler tabakalarında ve dentat girusun ventral kısımlarında bulunduğu belirtilmektedir (135), TRH'nın CA3 bölgesinde LTP'yi artırma kabiliyetinin olduğu bilinmekle birlikte sinaptik plastisite üzerine olan önemli etkisi hala bilinmemektedir(136). Glutamaterjik EPSP'lerin NMDA reseptör aracılı bileşenini artırarak CA2 piramidal nöronlarının uyarılabilirliğini düzenlediğinden (137) bu çalışma hipokampal TRH nöronlarının bu sürece katılımını desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma T4'ün yetişkin sıçanlarda dentat girus nöronlarındaki plastisiteyi inhibe ettiğine ve kötü uzamsal öğrenme gösterdiklerine dair kanıtlar sunmaktadır. Bu bulgu hipertiroidili hastalardaki bilişsel fonksiyon bozukluklarını açıklayabilir. Gelecek çalışmalar adına biliş üzerine tiroid hormonlarının etki mekanizmasını daha net açıklayabilmek için davranışsal testlerle beraber elektrofizyolojik sonuçlara ve reseptör lokalizasyonu ile ekspresyonlarının belirlenmesi gerektirmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Gilbert, M.E. and L. Sui, Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency. Brain Res, 2006; 1069: 10-22.
2. AC., G. and H. JE., Beynin Davranıs ve Motivasyonla Ðlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, in Medical Physiology, Ç. H, Editor. 1987; Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti: İstanbul. 980-981.
3. Carpenter, M.B. and J. Sutin, Human neuroanatomy. 1996, Baltimore: Williams & Wilkins.
4. Carpenter, M.B. and J. Sutin, Human Neuroanatomy. 1983.
5. Totterdell, S. and L. Hayes, Non-pyramidal hippocampal projection neurons: a light and electron microscopic study. J Neurocytol, 1987; 16: 477-85.
6. Mayer, A., Historical aspects of cerebral anatomy. 2 ed. 1971, London: Oxford University pres. 230.
7. Ahmed, O.J. and M.R. Mehta, The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. Trends Neurosci, 2009; 32: 329-38.
8. Insausti, R., S. Cebada-Sanchez, and P. Marcos, Postnatal development of the human hippocampal formation. Adv Anat Embryol Cell Biol. 206: 1-86.
9. Moscovitch, M., et al., Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. J Anat, 2005; 207: 35-66.
10. 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.

11. Dagi, T.F. and C.E. Poletti, Reformulation of the Papez circuit: absence of hippocampal influence on cingulate cortex unit activity in the primate. Brain Res, 1983; 259: 229-36.
12. Eichenbaum, H., et al., The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or a memory space? Neuron, 1999; 23: 209-226.
13. Ganong, W.F., Review of Medical Physiology. 1995, USA: Appleteon- Lange.
14. Buzsaki, G., Theta oscillations in the hippocampus. Neuron, 2002; 33: 325-40.
15. Rose, G.M. and T.V. Dunwiddie, Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. Neurosci Lett, 1986; 69: 244-8.
16. Bliss, T.V. and T. Lomo, Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol, 1973; 232: 331-56.
17. Pavlides, C., et al., Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. Brain Res, 1988; 439: 383-7.
18. Huerta, P.T. and J.E. Lisman, Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. Nature, 1993; 364: 723-5.
19. Holscher, C., R. Anwyl, and M.J. Rowan, 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.
20. Sharma, S., S. Rakoczy, and H. Brown-Borg, Assessment of spatial memory in mice. Life Sci, 2010; 87: 521-36.
21. Kandel, E.R., The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science, 2001; 294: 1030-8.
22. Robertson, L.T., Memory and the brain. J Dent Educ, 2002; 66: 30-42.
23. Graef, S., et al., 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.

24. Cheng, J., et al., Neurobehavioural effects, redox responses and tissue distribution in rat offspring developmental exposure to BDE-99. Chemosphere, 2009; 75: 963-8.
25. Lombroso, P., (Learning and memory). Rev Bras Psiquiatr, 2004; 26: 207-10.
26. Morgado, I., (The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances). Rev Neurol, 2005; 40: 289-97.
27. Rudy, J.W., Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. Learn Mem, 2009; 16: 573-85.
28. D'Hooge, R. and P.P. De Deyn, Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Res Brain Res Rev, 2001; 36: 60-90.
29. Hebb, D.O., The organization of behavior. 1949, New York: Wiley & Sons.
30. Sarvey, J.M., E.C. Burgard, and G. Decker, Long-term potentiation: studies in the hippocampal slice. J Neurosci Methods, 1989; 28: 109-24.
31. Alger, B.E. and T.J. Teyler, Long-term and short-term plasticity in the CA1, CA3, and dentate regions of the rat hippocampal slice. Brain Res, 1976; 110: 463-80.
32. Andersen, P., Long-lasting facilitation of synaptic transmission. Ciba Found Symp, 1977; 87-108.
33. Stanton, P.K. and J.M. Sarvey, Blockade of long-term potentiation in rat hippocampal CA1 region by inhibitors of protein synthesis. J Neurosci, 1984; 4: 3080-8.
34. Stanton, P.K. and J.M. Sarvey, Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. Brain Res, 1985; 361: 276-83.
35. Matynia, A., S.A. Kushner, and A.J. Silva, Genetic approaches to molecular and cellular cognition: a focus on LTP and learning and memory. Annu Rev Genet, 2002; 36: 687-720.
36. Harris, E.W. and C.W. Cotman, Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. Neurosci Lett, 1986; 70: 132-7.
37. Herron, C.E., et al., Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. Nature, 1986; 322: 265-8.

38. Burgard, E.C., G. Decker, and J.M. Sarvey, Nmda Receptor Antagonists Block Norepinephrine-Induced Long-Lasting Potentiation and Long-Term Potentiation in Rat Dentate Gyrus. Brain Research, 1989; 482: 351-355.
39. Blitzer, R.D., et al., Postsynaptic cAMP pathway gates early LTP in hippocampal CA1 region. Neuron, 1995; 15: 1403-14.
40. Nguyen, P.V. and E.R. Kandel, A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. J Neurosci, 1996; 16: 3189-98.
41. Blitzer, R.D., et al., Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. Science, 1998; 280: 1940-2.
42. Castro-Alamancos, M.A. and M.E. Calcagnotto, Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. J Neurosci, 1999; 19: 9090-7.
43. Linden, D.J. and S. Ahn, Activation of presynaptic cAMP-dependent protein kinase is required for induction of cerebellar long-term potentiation. J Neurosci, 1999; 19: 10221-7.
44. Malinow, R., H. Schulman, and R.W. Tsien, Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. Science, 1989; 245: 862-6.
45. O'Dell, T.J., E.R. Kandel, and S.G. Grant, Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase inhibitors. Nature, 1991; 353: 558-60.
46. Orban, P.C., P.F. Chapman, and R. Brambilla, Is the Ras-MAPK signalling pathway necessary for long-term memory formation? Trends Neurosci, 1999; 22: 38-44.
47. Tenbaum, S. and A. Baniahmad, Nuclear receptors: structure, function and involvement in disease. Int J Biochem Cell Biol, 1997; 29: 1325-41.
48. Fujimoto, N., N. Jinno, and S. Kitamura, Activation of estrogen response element dependent transcription by thyroid hormone with increase in estrogen receptor levels in a rat pituitary cell line, GH3. J Endocrinol, 2004; 181: 77-83.
49. Noyan, A., yaşamda ve hekimlikte fizyoloji.
50. Widmaier, E.P., H. Raff, and K.T. Strang, Vander's human physiology: the mechanisms of body function. 10 ed. İnsan Fizyolojisi, ed. S. Demirgören. Vol. 11. 2006, İzmir: McGraw-Hill. 367-371.

51. Hall, J.E., Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 11 ed. Vol. 76. 2012: Saunders/Elsevier. 931-942.
52. Munoz, A. and J. Bernal, Biological activities of thyroid hormone receptors. Eur J Endocrinol, 1997; 137: 433-45.
53. Zhang, J. and M.A. Lazar, The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physiol, 2000; 62: 439-66.
54. Yen, P.M., Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev, 2001; 81: 1097-142.
55. Hetzel, B.S., Iodine and neuropsychological development. J Nutr, 2000; 130: 493S-495S.
56. Gothe, S., et al., Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. Genes Dev, 1999; 13: 1329-41.
57. Wondisford, F.E., Thyroid hormone action: insight from transgenic mouse models. J Investig Med, 2003; 51: 215-20.
58. Davis, P.J. and F.B. Davis, Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. Thyroid, 2002; 12: 459-66.
59. Leonard, J.L., Non-genomic actions of thyroid hormone in brain development. Steroids, 2008; 73: 1008-12.
60. Bergh, J.J., et al., Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. Endocrinology, 2005; 146: 2864-71.
61. Clegg, D.O., et al., Integrins in the development, function and dysfunction of the nervous system. Front Biosci, 2003; 8:d723-50.
62. Anton, E.S., J.A. Kreidberg, and P. Rakic, Distinct functions of alpha3 and alpha(v) integrin receptors in neuronal migration and laminar organization of the cerebral cortex. Neuron, 1999; 22: 277-89.
63. Hisatomi, T., et al., Clearance of apoptotic photoreceptors: elimination of apoptotic debris into the subretinal space and macrophage-mediated phagocytosis via phosphatidylserine receptor and integrin alphavbeta3. Am J Pathol, 2003; 162: 1869-79.
64. Vinzio, S., et al., (Cellular mechanisms of thyroid hormone action). Presse Med, 2005; 34: 1147-52.

65. Irrcher, I., et al., Thyroid hormone (T3) rapidly activates p38 and AMPK in skeletal muscle in vivo. J Appl Physiol, 2008; 104: 178-85.
66. Lawrence, W.D., M. Schoenl, and P.J. Davis, Stimulation in vitro of rabbit erythrocyte cytosol phospholipid-dependent protein kinase activity. A novel action of thyroid hormone. J Biol Chem, 1989; 264: 4766-8.
67. Incerpi, S., et al., Short-term effects of thyroid hormones on the Na/H antiport in L-6 myoblasts: high molecular specificity for 3,3',5-triiodo-L-thyronine. Endocrinology, 1999; 140: 683-9.
68. Thisse, B., et al., Spatial and temporal expression of the zebrafish genome by large-scale in situ hybridization screening. Methods Cell Biol, 2004; 77: 505-19.
69. Zhao, C., W. Deng, and F.H. Gage, Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell, 2008; 132: 645-60.
70. Curtis, M.A., et al., Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. Science, 2007; 315: 1243-9.
71. Routtenberg, A., The substrate for long-lasting memory: if not protein synthesis, then what? Neurobiol Learn Mem, 2008; 89: 225-33.
72. Kempermann, G., et al., Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. Trends Neurosci, 2004; 27: 447-52.
73. Eriksson, P.S., et al., Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med, 1998; 4: 1313-7.
74. Kempermann, G. and F.H. Gage, Neurogenesis in the adult hippocampus. Novartis Found Symp, 2000; 231: 220-35; discussion 235-41, 302-6.
75. van Praag, H., et al., Functional neurogenesis in the adult hippocampus. Nature, 2002; 415: 1030-4.
76. Schinder, A.F. and F.H. Gage, A hypothesis about the role of adult neurogenesis in hippocampal function. Physiology (Bethesda), 2004; 19: 253-61.
77. Gould, E., et al., Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. Nat Neurosci, 1999; 2: 260-5.
78. Shors, T.J., et al., Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. Nature, 2001; 410: 372-6.
79. Neves, G., S.F. Cooke, and T.V. Bliss, Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci, 2008; 9: 65-75.

80. Becker, S., A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. Hippocampus, 2005; 15: 722-38.
81. Wiskott, L., M.J. Rasch, and G. Kempermann, A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. Hippocampus, 2006; 16: 329-43.
82. Aimone, J.B., J. Wiles, and F.H. Gage, Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. Nat Neurosci, 2006; 9: 723-7.
83. Prickaerts, J., et al., Learning and adult neurogenesis: survival with or without proliferation? Neurobiol Learn Mem, 2004; 81: 1-11.
84. Bernal, J., Thyroid hormones and brain development. Vitam Horm, 2005; 71: 95-122.
85. Tokumoto, Y.M., et al., Posttranscriptional regulation of p18 and p27 Cdk inhibitor proteins and the timing of oligodendrocyte differentiation. Dev Biol, 2002; 245: 224-34.
86. Lezoualc'h, F., et al., Inhibition of neurogenic precursor proliferation by antisense alpha thyroid hormone receptor oligonucleotides. J Biol Chem, 1995; 270: 12100-8.
87. Muller, Y., et al., Thyroid hormone promotes BCL-2 expression and prevents apoptosis of early differentiating cerebellar granule neurons. Int J Dev Neurosci, 1995; 13: 871-85.
88. Anderson, G.W., C.M. Schoonover, and S.A. Jones, Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. Thyroid, 2003; 13: 1039-56.
89. Gould, E., et al., 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.
90. Gould, E., C.S. Woolley, and B.S. McEwen, The hippocampal formation: morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. Psychoneuroendocrinology, 1991; 16: 67-84.
91. Farwell, A.P. and S.A. Dubord-Tomasetti, Thyroid hormone regulates the extracellular organization of laminin on astrocytes. Endocrinology, 1999; 140: 5014-21.
92. Santisteban, P. and J. Bernal, Thyroid development and effect on the nervous system. Rev Endocr Metab Disord, 2005; 6: 217-28.

93. de Escobar, G.M., M.J. Obregon, and F.E. del Rey, Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. Public Health Nutr, 2007; 10: 1554-70.

94. de Escobar, G.M., M.J. Obregon, and F.E. del Rey, Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004; 18: 225-48.

95. Fukushi, M., K. Honma, and K. Fujita, Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med, 1999; 341: 2016; author reply 2017.

96. Pop, V.J., et al., Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf), 1999; 50: 149-55.

97. Pop, V.J., et al., Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf), 2003; 59: 282-8.

98. Fernandez, M., et al., 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.

99. Lemkine, G.F., et al., Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. Faseb J, 2005; 19: 863-5.

100. Desouza, L.A., et al., Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. Mol Cell Neurosci, 2005; 29: 414-26.

101. Ambrogini, P., et al., Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat. Neuroendocrinology, 2005; 81: 244-53.

102. Martinez-Galan, J.R., et al., 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.

103. Madeira, M.D., et al., Effects of hypothyroidism upon the granular layer of the dentate gyrus in male and female adult rats: a morphometric study. J Comp Neurol, 1991; 314: 171-86.

104. Guadano-Ferraz, A., et al., Lack of thyroid hormone receptor alpha1 is associated with selective alterations in behavior and hippocampal circuits. Mol Psychiatry, 2003; 8: 30-8.

105. Venero, C., et al., Anxiety, memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha1 can be ameliorated by T3 treatment. Genes Dev, 2005; 19: 2152-63.

106. Taskin, E., et al., Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats. Neuroendocrinology, 2011; 94: 218-27.

107. Rami, A., A. Rabie, and A.J. Patel, Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: cell acquisition in the dentate gyrus. Neuroscience, 1986; 19: 1207-16.

108. Alva-Sanchez, C., R. Ortiz-Butron, and J. Pacheco-Rosado, Kainic acid does not affect CA3 hippocampal region pyramidal cells in hypothyroid rats. Brain Res Bull, 2004; 63: 167-71.

109. Eyre, M.D., et al., Morphological changes in hippocampal dentate gyrus synapses following spatial learning in rats are transient. Eur J Neurosci, 2003; 17: 1973-80.

110. Seki, T. and Y. Arai, Highly polysialylated neural cell adhesion molecule (NCAM-H) is expressed by newly generated granule cells in the dentate gyrus of the adult rat. J Neurosci, 1993; 13: 2351-8.

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

112. Billon, N., et al., Role of thyroid hormone receptors in timing oligodendrocyte differentiation. Dev Biol, 2001; 235: 110-20.

113. Porterfield, S.P. and C.E. Hendrich, The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. Endocr Rev, 1993; 14: 94-106.

114. Dugbartey, A.T., Neurocognitive aspects of hypothyroidism. Arch Intern Med, 1998; 158: 1413-8.

115. Jackson, I.M., The thyroid axis and depression. Thyroid, 1998; 8: 951-6.

116. Gould, E., M.D. Allan, and B.S. McEwen, Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormone. Brain Res, 1990; 525: 327-9.

117. Artis, A.S., et al., Experimental hypothyroidism delays field excitatory post-synaptic potentials and disrupts hippocampal long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampal formation and Y-maze performance in adult rats. J Neuroendocrinol, 2011; 24: 422-33.
118. Niemi, W.D., et al., Propylthiouracil treatment reduces long-term potentiation in area CA1 of neonatal rat hippocampus. Neurosci Lett, 1996; 210: 127-9.
119. Alzoubi, K.H., et al., Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of hippocampus-dependent learning and memory: Behavioral, electrophysiological, and molecular studies. Hippocampus, 2009; 19: 66-78.
120. Alzoubi, K.H., A.M. Aleisa, and K.A. Alkadhi, Nicotine prevents disruption of the late phase LTP-related molecular cascade in adult-onset hypothyroidism. Hippocampus, 2007; 17: 654-64.
121. Alzoubi, K.H., et al., Hypothyroidism impairs long-term potentiation in sympathetic ganglia: electrophysiologic and molecular studies. J Neurosci Res, 2004; 78: 393-402.
122. Wu, C.Y., et al., Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. Toxicol Appl Pharmacol. 256: 191-7.
123. Pavlides, C., et al., Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. Exp Brain Res, 1991; 85: 559-64.
124. Vara, H., et al., Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. Neuroscience, 2002; 110: 19-28.
125. Ladenson, P.W., et al., Modulation of myocardial L-triiodothyronine receptors in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats. Metabolism, 1986; 35: 5-12.
126. Colicos, M.A. and P.K. Dash, Apoptotic morphology of dentate gyrus granule cells following experimental cortical impact injury in rats: possible role in spatial memory deficits. Brain Res, 1996; 739: 120-31.
127. Fernandez-Lamo, I., et al., Effects of thyroid hormone replacement on associative learning and hippocampal synaptic plasticity in adult hypothyroid rats. Eur J Neurosci, 2009; 30: 679-92.

128. Gilbert, M.E. and C. Paczkowski, Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. Brain Res Dev Brain Res, 2003; 145: 19-29.

129. Lee, P.R., D. Brady, and J.I. Koenig, Thyroid hormone regulation of N-methyl-D-aspartic acid receptor subunit mRNA expression in adult brain. J Neuroendocrinol, 2003; 15: 87-92.

130. Caria, M.A., et al., Thyroid hormone action: nongenomic modulation of neuronal excitability in the hippocampus. J Neuroendocrinol, 2009; 21: 98-107.

131. MacDonald, J.F., M.F. Jackson, and M.A. Beazely, G protein-coupled receptors control NMDARs and metaplasticity in the hippocampus. Biochim Biophys Acta, 2007; 1768: 941-51.

132. Zhang, L., et al., Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat. Neurobiol Dis, 2009; 34: 366-74.

133. Tang, Y.P., et al., mRNA differential display identification of thyroid hormone-responsive protein (THRP) gene in association with early phase of long-term potentiation. Hippocampus, 2001; 11: 637-46.

134. Rami, A. and A. Rabie, Effect of thyroid deficiency on the development of glia in the hippocampal formation of the rat: an immunocytochemical study. Glia, 1988; 1: 337-45.

135. Smith, J.W., et al., Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. Neurosci Biobehav Rev, 2002; 26: 45-60.

136. Hokfelt, T., et al., Distribution of TRH-like immunoreactivity with special reference to coexistence with other neuroactive compounds. Ann N Y Acad Sci, 1989; 553: 76-105.

137. Ishihara, K., et al., YM-14673, a new thyrotropin-releasing hormone analog, augments long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 system of guinea pig hippocampal slices. J Pharmacobiodyn, 1992; 15: 75-8.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 11/08/2010 **Toplantı Sayısı:** 7 **Karar No:** 10/61

Etik kurul toplantısı **11/08/2010** tarihinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nda **Prof.Dr:Zübeyde GÜNDÜZ** başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç.Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun Tez	Doç. Dr.	Fen Edebiyat Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Ahmet Öztürk	Öğrt.Gör.Dr		
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Halil Tekiner	Eczacı		

Yürütücülüğünü Ünüversite Tıp Fakültesi Prof. Dr. Cem SÜER tarafından yapılan " Deneysel Hipertirioidi ile Oluşturulan Hipokampal Uzun -Dönemli Etkinlaşme Baskılanmasında Glutamat ve Östorejen Reseptörlerinin Rolünün İncelenmesi"adlı araştırması incelenerek çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verild

ASLININ AYNIDIR

Dekan Sekreteri
Birgül Kaçaman

Tarih : 11/08/2010

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr:Zübeyde GÜNDÜZ

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Şehrazat Kavraal

Uyruğu: T.C

Doğum Tarihi ve Yeri: 3 Şubat 1983, Kayseri

Medeni Durumu: Bekar

Tel: 0 536 559 76 29

email: sehrazatk@hotmail.com

Yazışma Adresi: Köşk mah. Kılıç sok. Barış apt. No:6/12 Melikgazi / Kayseri

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2005
Lise	Kayseri Sümer Süper Lisesi	2000

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2005-2007	Kayseri Uğur Dershaneleri	Biyoloji Öğretmeni

Yabancı Dil

İngilizce