

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEBELİĞİN BİRİNCİ, İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTERLERİNDE
OLUŞTURULAN DENEYSEL HİPOTİROİDİNİN NÖRAL PLASTİSİTE VE
ÖĞRENMEYE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. M. SAİT DAĞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. EMİR DÖNDER**

ELAZIĞ-2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Yrd. Doç. Dr. Gamze KIRKIL

Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1287 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde benden yardım ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU 'na, uzmanlık tezimin oluşmasında katkısı olan başta tez hocam Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ'a, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN'a, Dr. Sema KÖZ'e ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya teşekkür ederim.

Yine uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan bütün hocalarıma, araştırma görevlisi, hemşire, personel arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme çok çok teşekkür ederim.

Dr. M. Sait DAĞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Genel Bilgiler	7
3.1.1. Tiroid Bezi: Embriyoloji, Anatomi ve Fonksiyonları	7
3.1.2. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı	8
3.1.3. Hipotiroidizm.....	9
3.1.3.1. Hipotiroidizmde Klinik	9
3.1.3.2. Hipotiroidizmde Labor atuar	10
3.1.3.3. Hipotiroidizmin Klinik Ağırlığına Göre Sınıflandırılması	10
3.1.3.3.1. Subklinik (Kompanze) Hipotiroidizm	10
3.1.3.3.2. Orta Dereceli Hipotiroidizm	11
3.1.3.3.3. Belirgin Hipotiroidizm (Miksödem	11
3.1.3.4. Hipotiroidizmde Metabolik Değişiklikler	11
3.1.3.4.1. Bazal Metabolizma Hızı	11
3.1.3.4.2. Karbonhidrat Metabolizması	11
3.1.3.4.3. Lipid Metabolizması	12
3.1.3.4.4. Protein Metabolizması	12
3.1.3.5. Hipotiroidinin Tedavisi	12
3.1.4. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları	13
3.1.4.1. Gebelik ve Hipotiroidizm	14
3.1.5. Ratlarda Tiroid Bezinin Gelişimi	14
3.1.6. Tiroid Hormonu ve Merkezi Sinir Sistemi Gelişimi	14
3.1.6.1. İnsan ve Deney Hayvanlarında Tiroid Bezi ve Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi.....	14
3.1.6.2. Tiroid Hormonu Tarafından Beyin Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi ..	17
3.1.6.3. Tiroid Hormonu Tarafından Myelinasyonun Kontrolü	18
3.1.6.4. Tiroid Hormonu Tarafından Hücre Migrasyonunun Kontrolü	19

3.1.6.5. Tiroid Hormonu Tarafından Nöral Hücre Farklılaşmasının Kontrolü	20
3.1.6.6. Tiroid Hormonu Tarafından Hücre Sinyalizasyonunun Regülasyonu	21
3.1.7. Hücre Adezyon Molekülleri	21
3.1.7.1. Sinir Hücresi Adezyon Moleküllerinin Yapısı ve Özellikleri	23
3.1.7.2. Öğrenme ve Hafızanın Şekillenmesinde Nöral Hücre Adezyon Moleküllerinin Rolü	25
3.1.8. Sinaptik Plastisite	26
3.1.8.1. Sinaptik Plastisite ve PSA -NCAM	26
3.1.8.2. Sinaptik Plastisite ve LTP	28
3.1.9. Hipokampus	29
3.1.10. Öğrenme ve Bellek	30
3.1.11. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)	31
3.1.11.1. Astrosit ve Tiroid Hormonlarının Astrosit Olgunlaşması ve GFAP Üzerine Etkileri	32
4. GEREÇ ve YÖNTEM	34
4.1. Deney Hayvanları	34
4.2. Ratlarda Vajinal Smear Değerlendirilmesi	35
4.3. Deneysel Uygulamalar	35
4.4. Morris Water Maze Testi (Su tankı testi)	36
4.5. Hipokampus Örneklerinin Alınması	37
4.6. Hipokampus Örneklerinin SDS -PAGE ile Analizi	37
4.7. Western Blot Yöntemi	38
4.8. Hipokampus Örneklerinin Western Blot ile Analizi	39
4.9. Tiroid Hormonlarının Ölçümü	41
4.10. İstatistik	41
5. BULGULAR	42
6. TARTIŞMA	51
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLolar LİSTESİ		Sayfa No
Tablo 1.	Hipotiroidi nedenleri	9
Tablo 2.	Deney hayvanlarına verilen yemin bileşkesi	34
Tablo 3.	Yavru sayısı	42
Tablo 4.	Çalışma gruplarının tiroid hormon düzeyleri	43
Tablo 5.	Deney hayvanlarının vücut ve total beyin ağırlıkları	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.	Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı	8
Şekil 2.	(A). Üç majör NCAM izoformu	24
	(B). NCAM izoformlarının PSA ile bağlantısı	24
Şekil 3.	Morris Water Maze testi-platformu bulma süresi	45
Şekil 4.	Morris Water Maze testi-günlerdeki alınan yollar	46
Şekli 5.	Deney hayvanlarının probe test sonuçları	47
Şekil 6.	(A). Hipokampusta GFAP molekülünün Western blot yöntemi ile analizi	48
	(B). Hipokampusta GFAP molekülünün Western blot yöntemi ile dansitometrik analiz sonucu	48
Şekil 7.	(A). Hipokampusta NCAM molekülünün alt izoformlarının Western blot yöntemi ile analizi	49
	(B). Hipokampusta NCAM molekülünün alt izoformlarının Western blot yöntemi ile dansitometrik analiz sonucu	50

KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
GFAP	: Gial Fibriller Asidik Protein
IQ	: Intelligence Quotient
KH	: Konjenital Hipotiroidi
LTP	: Long Term Potentiation
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NCAM	: Neural Cell Adhesion Molekül
PTU	: Propylthiouracil
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroid Bağlayıcı Globülin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TH	: Tiroid Hormonu
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon (Tirotropin Salıverici Hormon)
TSH	: Tiroid Stimulating Hormon (Tiroidi Uyarıcı Hormon)
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin
TX	: Tiroidektomi

1. ÖZET

Tiroid Hormonu (TH) Merkezi Sinir Sistemi (MSS) gelişiminde çok önemlidir. Beyin gelişiminin kritik dönemlerinde TH yokluğu glial hücrelerin ve nöronların olgunlaşmasında gecikmeye neden olmaktadır.

Çalışmalar sinir hücresi adezyon moleküllerinin (NCAM) beyin gelişimi ve sinaptik plastisitede önemli görevlerinin olduğunu ortaya koymaktadır. TH eksikliğinde adezyon moleküllerinin sentez ve salınımında anormallikler olduğu bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)'in astrosit olgunlaşmasında önemli belirteç olduğunu göstermiştir. Astrosit olgunlaşmasının eksikliğinde, GFAP düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda, gebeliğin 1., 2., 3. trimesterlerinde oluşturulan maternal hipotiroidinin erişkin dönemde yavru ratların hipokampuslarında GFAP ve NCAM ekspresyonu, dolayısıyla astrosit olgunlaşması, öğrenme ve hafızanın pekiştirilmesi fonksiyonlarına etkilerini araştırmayı amaçladık.

Deneysel uygulamada; 1., 2., 3. trimesterlerde deneysel hipotiroidi oluşturulan anne rat yavrularından her grup için 15'er adet ve kontrol grubu yavru ratlardan 15 adet alındı. Böylece dört grup oluşturuldu. Ratlar doğumdan sonra 2.5 ay beslendiler. Öğrenme için, farelerde yaygın olarak kullanılan ve kabul gören Morris Water Maze testi kullanıldı. NCAM ve GFAP düzeyleri ise Western Blot yöntemi ile çalışıldı.

Her dört grupta öğrenme yeteneğinin 1. günden 5. güne doğru giderek arttığı gözlemlendi, ancak bu artış kontrol grubu ve 1. trimester hipotiroidi grubunda 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarına göre daha belirgindi.

Çalışmamızda, yavru ratların hipokampuslarında GFAP düzeylerinde kontrol ve 1. trimester hipotiroidi gruplarına göre 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarında belirgin azalma tespit ettik. Aynı şekilde NCAM'in alt izoformlarının (NCAM120, NCAM140, NCAM180) hepsinde kontrol ve 1. trimester hipotiroidi gruplarına göre 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarında belirgin azalma tespit ettik.

Çalışmamızın sonuçları maternal TH yetersizliğinin MSS maturasyonunu önlediği, öğrenme ve hafıza yetersizliğine neden olduğunu göstermektedir. Hipokampusta GFAP ve NCAM düzeylerinde 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarında kontrol ve 1. trimester hipotiroidi gruplarına göre belirgin azalma olduğu

görüldü. Sonuç olarak annede mevcut olacak bir tiroid hormon yetersizliğinin yavrularda ciddi bir şekilde psikomotor gelişimi etkileyeceği açıktır.

Anahtar kelimeler: Maternal hipotiroidi, nöral plastisite, NCAM, GFAP, hafıza ve öğrenme.

2. ABSTRACT

THE EFFECT OF EXPERIMENTALLY INDUCED HYPOTHYROIDISM ON NEURAL PLASTICITY AND MEMORY AT FIRST, SECOND AND THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

Thyroid hormone (TH) is very important for central nervous system development. TH deficiency in critical periods of central nervous system development causes delay of maturation of glial cells and neurons.

Many studies pointed out that cell adhesion molecules (NCAM) have very important roles on development of brain and synaptic plasticity. It is known that deficiencies of TH causes the abnormalities at synthesis and release of adhesion molecules. It was reported that Glial Fibrillar Acidic Protein (GFAP) was a good marker showing astrocyte maturation. It was reported that GFAP levels were decreased in astrocyte maturation defects.

We aimed to investigate the effects of experimentally induced maternal hypothyroidism on GFAP and NCAM expression in offsprings hippocampus at first, second and third trimester of pregnancy so that maturation of astrocytes, consolidation of learning and memory functions at their adult periods.

At the experimental practising; for each group 15 new born rats from the mothers experimentally induced hypothyroidism at the first, second, third trimester of pregnancy and 15 rats for the control group were used. Thus four groups were formed. Rats were fed for 2.5 months after the birth. For learning test a widely used, the Morris Water Maze test was used. The levels of NCAM and GFAP were studied by the Western Blot method.

It was seen that learning ability for each groups was increased day by day from the first day to fifth day. But increasing of learning capacity in control and 1th trimester hypothyroidism induced group was higher than the 2nd and 3th trimester hypothyroidism groups.

We determined decrease in GFAP levels of offspring hippocampus when they become adult in 2nd and 3th trimester hypothyroidism groups when compared with the control and 1th trimester hypothyroidism groups. Similarly all of NCAM isoforms were statistically lower in 2nd and 3th trimester hypothyroidism groups than the control and 1th trimester hypothyroidism group.

Results of our study show that the insufficiency of maternal thyroid hormone prevents the maturation of central neural system and causes the incapacities of

learning and memory. It was seen that levels of NCAM and GFAP in hippocampus statistically decrease in 2nd and 3th trimester hypothyroidism groups than the control and 1th trimester hypothyroidism groups. Finally, it is obvious that maternal thyroid hormone deficiency effects unfavourably the young animals' psychomotor developments.

Key words: Maternal hypothyroidism, neural plasticity, NCAM, GFAP, memory and learning.

3. GİRİŞ

Tiroid hormonu (TH:Triiyodotironin-T3 ve Tiroksin-T4) santral sinir sistemi gelişiminde çok önemli rol oynamaktadır (1-4). Ciddi TH eksikliği insanlarda kretinizm denen mental retardasyon ve nörolojik gelişim geriliği ile seyreden bir hastalığa sebep olmaktadır (5). Beyin gelişiminin kritik dönemlerinde TH yokluğu glial hücrelerin ve nöronların maturasyonunda gecikmeye, dentritik çıkıntılarının anormal dağılımına, sinaptik dansitenin azalmasına, myelinizasyon defektine ve olfaktor bulbus ve hipokampusta hücrelerin sayısı olarak azalmasına neden olmaktadır (6). Hipotiroid beyinde serebellar granül hücrelerinin migrasyonunda gecikme, purkinje hücrelerinin lokalizasyonunda ve dallanmasında azalma ve serebral korteksin normal laminasyonunda değişiklikler meydana gelmektedir (1,7).

TH etkisini gen ekspresyonu yaparak göstermektedir. Etki ettiği reseptörler büyük bir gen ailesinin subgrubudur. Beyin genlerinin bir kısmının tiroid hormonları tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Bunlar majör myelin proteinlerinin, sitoskeletal ve mitokondrial proteinlerin, nörotrofinlerin ve diğer reseptörlerin kodlanmasını içermektedir (3,8).

Santral sinir sistemindeki hücre adezyonunda görev alan iki önemli molekülün ekspresyonundaki değişiklikler son zamanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlar sinir hücre adezyon molekülü (Neural Cell Adhesion Molecule-NCAM) ve tenascin-C'dir (9,10). Bu proteinler nöronal migrasyonda çok önemli görev almaktadırlar (11). NCAM'ın, yetişkin beyinlerinde, beyin gelişimi ve sinaptik plastisite esnasında beyin dokusu gelişimini düzenlediği bildirilmektedir (12-14).

Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) olgun astrositlerin major intermediyer filaman proteinidir. GFAP ekspresyonunun başlaması astrosit farklılaşmasındaki anahtar olaylardan biridir (15). Olgunlaşmamış astrositler başlangıçta vimentin salgılayan, olgun astrositler GFAP salgılayanlar (16). Bundan dolayı GFAP astrosit olgunlaşma belirteci olarak tanımlanır (17). Nöronal-glial etkileşimde GFAP'ın rol oynadığı bildirilmiştir. Böylece GFAP düzeyindeki değişiklikler nöron-nöron ve nöron-glia arasındaki bağlantıda bozulma ile sonuçlanabilir (15).

Hipokampus, başta öğrenme ve bellek olmak üzere zihinsel süreçlere çok önemli bir şekilde katılır ve yüksek düzeyde işlevsel ve yapısal plastisite gösterir (18). Plastisite sinir hücrelerinin içinde bulundukları patolojik duruma göre kendilerini ayarlamaları anlamına gelmektedir. Hipokampus, doğum sonrası ve

yetişkin hipotiroidizmine seçici bir hassasiyet sergilemektedir. Sinaptik etkinliğe bağlı olarak gen ekspresyonu düzenlemesinin yetişkin hipotroid ratların hipokampusun da değişiklik oluşturduğu gösterilmiştir (19).

Biz çalışmamızda gebelik trimesterlerinde oluşturulan deneysel hipotiroidinin nöral plastisite ve öğrenme üzerine etkilerini ve maternal hipotiroidi oluşturulan rat yavrularının beyinlerinde erişkin dönemde konjenital hipotiroidinin GFAP ve NCAM proteinlerinin ekspresyonu üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. Tiroid Bezi: Embriyoloji, Anatomi ve Fonksiyonları

İntrauterin hayatta ilk gelişen endokrin bez olan tiroid bezi fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra ilkel farinks tabanında, median bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan kısa bir süre sonra tiroid divertikülü oluşur. Embriyo ve dil büyürken tiroid bezi taslağı, gelişen hyoid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağıya doğru iner. Başlangıçta tiroid divertikülünün içi boştur, fakat kısa bir süre sonra gelişmekte olan 2. ve 3. trakea halkalarının önünde isthmus ile birbirine bağlı sağ ve sol loblara ayrılmış, solid bir yapı halini alır. Gebeliğin 7. haftasında tiroid bezinin tam şeklini aldığı ve genellikle boyunda ki erişkin konumuna ulaştığı tahmin edilmektedir. Gebeliğin 11. haftasında tiroid follikülleri görülmeye başlar ve iyot konsantrasyonu ve tiroid hormon sentezi gösterilebilir. Gebeliğin 12. haftasında fetal serumda tiroid stimulating hormon (TSH), T3 ve T4 tespit edilebilir (20-22).

Gebeliğin 12. haftasında fetal serumda TSH düzeyi 3 -4 mU/L aralığındadır. İkinci ve 3. trimesterde yavaş yavaş artarak doğumda 6 -8 mU/L düzeyine ulaşır. Eğer 2. veya 3. trimesterde anneye tirotropin releasing hormon (TRH) verilecek olursa fetal dolaşımında TSH düzeylerinin arttığı görülür. Bu durum gebeliğin 25. haftasında gösterilebilir (23). Bu da bize gebeliğin 25. haftasından sonra hipotalamo - hipofizer aksın çalışmaya başladığını göstermektedir.

Folliküler taslak hücrelerinin oluşturduğu kordon ve kümeler en erken intrauterin yaşamın 9. haftasında başlar. Daha sonra 10. haftada başlayan lümen formasyonu, follikül hücrelerinin ortasında küçük boşluklar şeklindedir. Kolloidin follikül boşluğunda görülmesi ise gelişimin 12. haftasında meydana gelir. Tek sıralı olgun follikül hücreleri ile döşeli tiroglobulin içeren kolloidle dolu gelişmiş follikül yapılarından oluşan tiroid glandı morfolojisi gelişimin 14. haftasında meydana gelmiş olur. Erişkin dönemde normal bir tiroid bezini oluşturan folliküller oval yuvarlak şekilli olup yaklaşık 200 µm çapındadır lar. Follikül tek sıralı epitel hücreleriyle döşelidir (23,24).

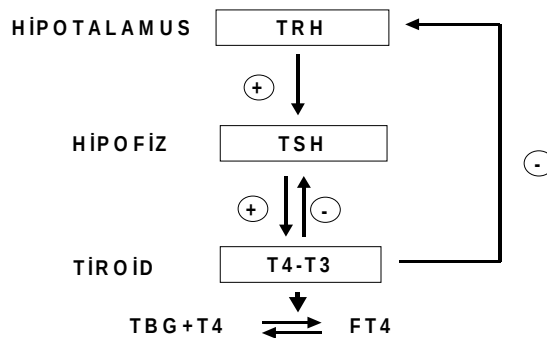
Tiroid bezi, boynun ön kısmında, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. İstmus, krikoid kıkırdağının altında, tiroid kıkırdağı zirvesi ile jugulum arasındadır. Larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarını örten, gevşek bir bağ dokusu ile bu yapılara bağlıdır. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaş, vücut ağırlığı ve diyetle alınan iyot

miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte, yaklaşık olarak 15 -20 gramdır. Her bir lobun uzunluğu 3,5-4,5 cm, genişliği 1,5-2 cm, derinliği 1-1,5 cm'dir (24).

Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanması olan tiroid bezi insan vücudundaki endokrin organların en büyüğüdür. Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonlarının büyük bir kısmını L-tiroksin (T4) oluşturmaktadır. Yine az miktarda 3,5,3'-triiodo-L-Troksin (T3) de salgılanmaktadır. Esas etkili olan hormon serbest triiyodotironin (sT3)'tür. T4'ün daha az aktif ve T3'ün bir prekürsörü olduğu kabul edilmektedir. Plazmada T3 ve T4 genellikle bir proteine bağlı olarak taşınırlar. Bu proteinler tiroksin bağlayan globülin (TBG) (% 70'ini taşır), tiroksin bağlayan prealbümin (% 20'sini taşır) ve albümindir (% 10'unu taşır). TH vücuttaki bir çok metabolik süreci etkilemektedir. Normal büyüme ve gelişmenin devam etmesi, enerji ve ısı üretimi başta olmak üzere çok çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol alırlar (24).

3.1.2. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı

Hayvan deneyleri ve insan çalışmalarında tiroid ile hipofiz ve hipotalamus arasında işlevsel olarak yakın bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Hipotalamustaki supraoptik ve supventriküler nükleustaki nöronlarca sentez edilip salgılanan TRH ön hipofize etki ederek TSH sentez ve salınımını uyarmaktadır. TSH ise tiroid bezine etki ederek hücre büyümesi ve tiroid hormonlarının sentez ve salınımını uyarmaktadır. Tiroid hormonları ise hipofizden TSH salınımını engellerler, ayrıca hipotalamusdan TRH sentez ve salınımı üzerine de inhibitör etkileri vardır. TSH salınımı üzerine akut inhibitör etkisi olan hormon hipofiz içerisindeki sT3'tür. Bu sT3 dolaşımdaki sT3'ün hipofize girmesi veya hipofizde serbest T4'den dönüşümü yolu ile oluşmaktadır (25). Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı (25 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

3.1.3. Hipotiroidizm

Tiroid bezinin yeterli plazma TH seviyesi meydana getirememesi haline hipotiroidizm denir. Hipotiroidi teşhisi genellikle serumda sT4 ve sT3'ün azalması, TSH'nin artması ve klinik bulgularla konur (26).

Hipotiroidizm, tiroid bezi, hipofiz ve hipotalamus gibi endokrin organların bozukluğundan ileri gelebileceği gibi TH'lere karşı periferik direnç gelişmesi ile de oluşabilir. Hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditi'dir. Antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi sonrası ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası da hipotiroidizm gelişebilir (27). Hipotiroidi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hipotiroidi nedenleri (28)

1. Primer Hipotiroidi

Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, Atrofik tiroidit)

İatrojenik; boyuna radyasyon, subtotal veya total tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi

Tiroidin infiltratif hastalıkları

Konjenital hipotiroidi (tiroid bezinin yokluğu veya ektopik yerleşimi)

İyot eksikliği

Antitiroid etkili ilaçlar (lityum, iyot, iyot içeren ilaçlar ve radyokontrast maddeler)

2. Santral/Sekonder Hipotiroidi

Hipofiz hastalıkları

Hipotalamus hastalıkları

3. Geçici Hipotiroidi

Sessiz tiroidit, Postpartum tiroidit

Subakut tiroidit

Ötiroid bireylerde hormon tedavisi nin kesilmesi

3.1.3.1. Hipotiroidizmde Klinik

TH eksikliğinden vücuttaki tüm dokular az veya çok etkilenirler. Kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle hipotiroidizmin başlama yaşı ve hormon

eksikliğinin şiddeti klinik tabloyu doğrudan etkileyen faktörlerdir. Hastalarda; yorgunluk, halsizlik, artralji, miyalji, kas krampları, galaktore, soğuk intoleransı, konstipasyon, letarji, kuru deri, baş ağrısı, menoraji, ödem, horlama, kilo artışı, depresyon ve konsantrasyon kaybı başlıca şikayetleri oluşturur (29).

Hastaların fizik muayenesinde donuk bakış, saçlar ve tırnaklarda matlaşma, saçlarda dökülme, periorbital ödem, ciltte kalınlaşma, dilde büyüme, seste kabalaşma, vücut ısısında azalma, mental durum değişiklikleri, derin tendon reflekslerinde azalma, hipotermi, serebellar ataksi, periferik nöropati, karpal tünel sendromu, depresyon ve psikozlar tespit edilebilir. Plevral, peritoneal ve perikardiyal effüzyonlar, bradikardi, nazal konjesyon ve gode bırakmayan ödem diğer fizik muayene bulgularıdır (30).

3.1.3.2. Hipotiroidizmde Laboratuvar

Karaciğer enzimleri ve kas enzimi kreatin kinaz da değişik oranlarda yükselme tespit edilebilir. Yaklaşık %50 vakada serum kolesterol seviyeleri artmıştır. Hipotroidili hastalarda çoğunlukla makrositer olmak üzere, normokrom normositer veya mikrositer anemi de görülebilir. Hastaların bir kısmında gastrik mukozaya karşı oluşmuş otoantikörler sonucunda hipotiroidiye pernisiyöz anemi de eşlik edebilir. Prolaktin düzeylerinde yükselme ve hipoglisemi de hastaların bir kısmında görülebilir. Primer hipotiroidili bazı hastaların hipofiz boyutlarında artma olur ve sella grafisinde bu genişleme tespit edilebilir. Telegrafide kardiomegali, elektrokardiyografide (EKG) sinüs bradikardisi, QT mesafesinde uzama, QRS voltajında düşüklük ve nonspesifik ST değişiklikleri gözlenebilir (26).

Hastaların bir kısmında gastrointestinal motilite azalmasından kaynaklanan paralitik ileus ve megakolon oluşabilir. Böbrekte bozulan serbest su atılımı nedeni ile uygunsuz ADH sendromu ve dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. İnterstisyel alanda hidrofilik moleküller, hiyalüronik asit ve diğer glikozaminoglikanlar birikir ve gode bırakmayan ödem oluşur. Hipotiroidizmdeki ödem venöz yetmezlikten ziyade artmış kapiller geçirgenliğe bağlıdır (29).

3.1.3.3. Hipotiroidizmin Klinik Ağırlığına Göre Sınıflandırılması

3.1.3.3.1. Subklinik (Kompanse) Hipotiroidizm

Bu hastalarda hemen hemen hiçbir bulgu mevcut değildir. Hastalık genellikle başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında TSH'ın yüksek çıkması, sT4 ve sT3'ün normal bulunması ile teşhis edilir. Hastalar genellikle asemptomatik tirler veya minimal derecede şikayetler mevcuttur. Belki de minimal değişiklikleri ölçebilecek

teknolojinin henüz olmaması organ disfonksiyonunu tespit etmemizi güçleştirmektedir (31,32).

3.1.3.3.2. Orta Dereceli Hipotiroidizm

Bu hastalar çoğunlukla enerjilerinin azaldığından, çok üşüdüklerinden, beden ve zihin fonksiyonlarının yavaşlamasından yakınırlar. Bazen hafif yüz ve bacak şişmeleri ve kilo alma da görülebilir. Bu hastalarda değişik derecelerde TSH artar, sT4 normal veya normalin biraz altında, sT3 genelde normal veya düşük bulunur (33).

3.1.3.3.3. Belirgin Hipotiroidizm (Miksödem)

Hipotiroidizmin en ağır seyirli klinik görünümüdür. Ciltte mukopolisakkarid birikimi sonucu yüzde ve göz kapaklarında belirgin şişme, dilde şişme ve büyüme, ekstremitelerde basmakla gide bırakmayan ödem görülür. Bunlara ilave olarak kabızlık, durgunluk, uyuklama hali, soğuk havaya dirençsizlik, üşüme, ciltte ve saçlarda kuruma ve kalınlaşma, kilo alma, sesin kalınlaşması ve bradikardi gibi semptom ve bulgular gözlenir. İleri vakalarda perikard ve plevrada sıvı birikmesi, letarji ve miksödem koması görülebilir (26). Serumda sT3 ve sT4'ün düşük, TSH'nın yüksek olması ile teşhis konulur. Sistemik hastalıklarla birlikte olan hipotiroidide TSH sekresyonu azalabilir. Düşük sT3 ve sT4 düzeylerine rağmen düşük veya artmamış TSH santral hipotiroidi olduğunu gösterir (24).

3.1.3.4. Hipotiroidizmde Metabolik Değişiklikler

3.1.3.4.1. Bazal Metabolizma Hızı

Bazal metabolik hız % 40'tan fazla azalır. Soğuk intoleransı ve iştahın az olmasına karşın vücutta su tutulumuna bağlı bir miktar kilo artışı görülür. Vücut yağ yüzdesi sağlıklı insanlara göre artmıştır. Bunların nedeni hipotiroidizmde bazal metabolik hızın düşmesi ve buna bağlı olarak O₂ tüketiminin ve ısı üretiminin azalmasıdır (26).

3.1.3.4.2. Karbonhidrat Metabolizması

Hipotiroidizmde, gastrointestinal kanaldan glukoz emilimi yavaşlar. Yağ dokusundan gliserol salınımı azalır. Glikoneogenez için gerekli olan aminoasitler ve gliserol azalır. Oral glukoz tolerans eğrisi karakteristik olarak düz çizgi çizer (2 9). Hipotiroidizmde hipoglisemi görülebilmekle birlikte izole TSH eksikliğinde hipoglisemi nadiren görülür. Böyle bir durumda öncelikli olarak hipopituitarizm düşünülmelidir. Tip 1 diyabetik hastalarda hipotiroidi gelişirse ekzojen insülin

ihtiyacı azalır. Hipotiroidizmin tedaviyle düzelme aşamasında da insülin ihtiyacı artar (29).

3.1.3.4.3. Lipid Metabolizması

Hipotiroidizmde hem lipid sentezi hem de lipidlerin yıkımı azalır, fakat denge lipid sentezinde artma lehine gelişir. Yağ asidi biyosentezi baskılanmıştır. Trigliser id ve yağ asidi yıkımı da normalin altındadır. Değişik prekürsörlerden uzun zincirli yağ asitlerinin sentezi azalır. Gliserol üretim hızında ve palmitat oksidasyonunda azalma olur. Lipolitik ajanlara lipoliz cevabı ise azalmıştır (26).

Belirgin hipotiroidizmi olan hastaların çoğunda kolesterol düzeyi 250 mg/dl'nin üzerindedir. Kolesterol sentezi azalmıştır, fakat safraya kolesterol sekresyonunun azalması, kolesterol yıkımının yavaşlaması ve LDL kolesterolü taşıyan apolipoproteinlerin miktarının artması gibi nedenlerle hiperkolesterolemi gelişir. Lipolitik aktivitedeki azalmadan dolayı sentezi normal olmasına rağmen plazma trigliserid seviyeleri de artar. Plazma serbest yağ asit konsantrasyonları normaldir veya hafifçe azalmıştır (34).

3.1.3.4.4. Protein Metabolizması

Hipotiroidizmde proteinlerin özellikle albuminin hem sentezi hem de yıkımı azalır, fakat yıkım sentezden daha fazla azaldığı için total albumin miktarı artar (34).

3.1.3.5. Hipotiroidinin Tedavisi

Hipotiroidi, hormon replasmanı yöntemi ile tedavi edilen ilk endokrin hastalıktır. Kalıcı hipotiroidizm sentetik veya doğal TH preparatları ile tedavi edilmektedir. Sentetik T4 (levotiroksin) biyolojik aktivitesinin kararlılığı, periferik dokularda T3'e çevrilebilmesi, uzun plazma yarı ömrü ve ucuzluğu nedeniyle ilk seçilen ilaçtır. Hipotiroidizm vakalarında ötiroidizmi sürdürmek için gerekli olan T4 dozu erişkinlerde yaklaşık günde 100-200 µg, çocuklarda 50-100 µg ve yenidoğanlarda ise 20-50 µg kadardır (34).

Klinik duruma göre TH replasman tedavisinin dozu değişir, ancak iskemik kalp hastalığından şüphelenilen veya bilinen iskemik kalp hastalığı olan hastalarda replasmana düşük dozlarda başlanıp doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Tedavi çok hızlı yapılırsa koroner iskemi, ciddi aritmi ve miyokard infarktüsü gibi olaylar gelişebilir (33).

T4 replasman tedavisi uygulanan hastalarda semptomatik iyileşme bulguları en az 2 haftalık bir tedaviden sonra ortaya çıkar. Bunun nedeni TH'nin gen transkripsiyonunu reseptör aracılığı ile etki ederek düzenlemesidir (34).

Kalıcı hipotiroidizmi olan hastalarda ömür boyu tedavi uygulanır (29). T4 replasman tedavi dozunun tespit edilebilmesi için tedavi süresinin en az 4 haftayı geçmiş olması gerekmektedir. Bunun nedeni T4'ün yarı ömrünün 7 gün olmasıdır. Doz değiştirilirken T4 miktarı haftada 25 µg artırılmalıdır. Serum sT4 ve TSH tayinleri ile hastanın ötiroid duruma geldiği tespit edildikten sonra her 6 ayda bir defa sT4 ve TSH tayinleri yapılmalıdır (26).

T4'ün bilinen yan etkileri; kemik kaybının artması ve koroner arter hastalığının şiddetlenmesi şeklinde özetlenebilir (26).

Hipotiroidinin en ağır şekli olan miksödem komasında TH'ler yüksek dozda kullanılır. En iyi cevaplar 200-500 µg T4'ün damar yoluyla veya nazogastrik sondadan verilmesiyle elde edilir. Ayrıca miksödem komasındaki hastalara solunum desteği yapılmalı ve dikkatli bir şekilde intravenöz sıvı replasmanı uygulanmalıdır. Surreal yetmezliğine gidişi önlemek için 200-300 mg/gün hidrokortizon parenteral verilir. Ciddi boyutlarda anemisi olan hastalara kan transfüzyonu uygulanır. Hipoglisemi miksödemlilerde sık görülür ve gerekirse intravenöz glukoz da verilir. Yine enfeksiyon varlığında kültürler alınmalı ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (27).

3.1.4. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları

Üreme çağındaki kadınlarda, tiroid bezi hastalıkları ile oldukça sık karşılaşmaktadır. Gebelik dönemindeki hormonal değişiklikler, tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilmektedir. Ayrıca gebelik sırasında görülen hipermetabolik durum klinik olarak tiroid bezi hastalıklarını taklit edebilmektedir. Gebelik tiroid bezi hastalıklarının gidişini etkileyebileceği gibi tiroid hastalıklarının da gebelik için seyrini, fetüsü ve yenidoğanı etkileyebileceği bilinmektedir (6,7,35). Gebelik sırasında dört önemli değişiklik ortaya çıkmaktadır. Bunlar; 1) Tiroid bağlayan globülin düzeyinin artması, 2) Human korionik gonadotropinin artması sonucu tiroid bezinin uyarılması (TSH benzeri etki), 3) Plasenta kökenli enzimlerle TH'lerin periferik metabolizmalarının değişmesi, 4) İyodun böbrek klirensinin artması ve fetüsün kullanımı nedeni ile plazma iyot düzeyinin azalmasıdır (35).

Plasenta anneden fetüse TH'lerin geçişi için kısmi engel oluşturmaktadır. TSH plasentaya geçemezken, iyot serbestçe geçebilmektedir. TRH, antitiroid ilaçlar ve tiroid antikorları da plasentadan geçebilmektedir (24,35). Embriyo ile yapılan çalışmalarda (2,35) fetüste tiroid bezi hormon sentez ve salınımına başlamadan önce anneden fetüse yeterli miktarda T3 ve T4 geçtiği gösterilmiştir. Fetüsün tiroid

bezinin işlev görmediği gebeliğin erken dönemlerinde, özellikle fetüsün MSS'nin gelişmesinde, annenin TH'leri çok önemli rol oynamaktadır (35).

3.1.4.1. Gebelik ve Hipotiroidizm

Hipotiroidili kadınlarda anovulasyon sık görülen bir klinik durumdur. Bu nedenle tedavi edilmemiş hipotiroidili kadınlarda gebeliğin az olduğu düşünülmektedir. Gebe kalan hipotiroidiklerde ise düşük riski çok yüksektir. Hem klinik hem de subklinik hipotiroidi üreme çağındaki kadınlarda % 0,3 ile % 2,9 oranında görülmektedir (36-39). Tedavi edilmemiş hipotiroidili vakalarda gebelik dönemlerinde çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar; preeklampsi, erken plasenta ayrılması, düşük doğum ağırlığı, düşüklükler, ölü doğum, prenatal mortalite, konjenital malformasyonlar, postpartum kanama ve fetal distress gibi ciddi problemlerdir (40-43). Bir çok çalışmada maternal hipotiroidinin ister subklinik ister klinik olsun çocuğun MSS gelişimini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (44-46).

3.1.5. Ratlarda Tiroid Bezinin Gelişimi

Rat gebeliği yaklaşık 21 gün sürmektedir. Fetal hayatın 9.5-10. gününde tiroid divertikülümü görülmektedir (47-49). Bundan yaklaşık 5-5.5 gün sonra yani fetal hayatın 15-15.5. gününde dolaşımda TSH düzeyi artmaktadır. Bu günlerde tiroide hormon sentezinin başladığı tespit edilebilmektedir (50).

3.1.6. Tiroid Hormonu ve Merkezi Sinir Sistemi Gelişimi

3.1.6.1. İnsan ve Deney Hayvanlarında Tiroid Bezi ve Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ile tiroid hormonu iliş kisinin en iyi çalışıldığı model sıçanlardır. Günümüzde bu hayvan modellerinden geliştirilen kavramların pek çoğunun insanlar için de uygulanabilir olduğu kabul edilmektedir. Bunun yanında ratların deneysel model olarak en önemli üstünlüğü zamanında doğan çocukların tersine rat yavrularının doğumda MSS'lerinin tiroid bezi gibi tam gelişmemiş ve kısmen immatür olmasıdır. İnsan ve ratlar arasında geçerli karşılaştırmalar yapabilmek için tiroid bezinin gelişimi ile tiroid fonksiyonlarının gelişimi arasındaki farklılıkların dikkate alınması gereklidir. İnsanlarda 3. gebelik döneminin sonlarında gerçekleşen olaylar ratlarda doğum sonrası ilk 2-3 hafta içinde olmaktadır (51).

Tiroid bezi gelişimi ile dolaşımdaki TH'ler bakımından insan ve ratlar arasındaki en önemli farklılık, ratlarda fetüs için TH'lerin sadece maternal TH'den sağlandığı dönemin nispeten daha uzun olmasıdır (51). Ratlarda serebral nörogenezis

ve migrasyonun TH'ye bağı olan kısmının önemli bir bölümü maternal TH'nin etkisiyle gerçekleşir. Çünkü ratlarda tiroid fonksiyonları doğumun sadece 4 gün öncesinde başlar. Diğer taraftan, insanda birinci trimesterin sonunda nöronal farklılaşma ve sinaptogenezis gerçekleşir ve ratlarda çok daha geç olan miyelinogenezis de doğumda iyice ilerlemiştir. İnsan fetü sü daha uzun bir süre kendi kaynağına dayanacağı için, konjenital hipotiroidizmin etkileri nin insan ve ratlar arasında farklı olarak ortaya çıkacağı açıktır (51). TH bağımlı MSS gelişiminin başlama zamanı tam olarak belirlenememekle beraber, nörogeneziste kritik bir süre vardır. Hipotiroidinin tedavisi nin bu süreden sonra beyin fonksiyonlarını normale döndürmesi beklenemez. Bu süre ratlarda gebeliğin 18 -19. günlerindedir ancak 14-16. günlerinde de görülebilir (1, 52,53).

Konjenital hipotiroidili (KH) bebekte e semptomlar geç ortaya çıktığı için teşhis de geç konmaktadır. KH'li bebeklerin doğum sonrası birinci ayda % 10'una, ilk üç ayda % 35'ine, ilk bir yılda % 70'ine ve üç yaşından sonra % 100'üne teşhis konmaktadır (54,55). Teşhis ve tedavinin gecikmesi sonucu entellektüel kusurlar ağır olmaktadır. Bir metaanalizde 651 KH'li infant ın ortalama intelligence quotient (IQ)'larının 76 olduğu bulunmuştur (56). KH'li infantların doğumda ilk 3 ayda teşhis konanların % 78'inde, 3-6 ay arasında teşhis konanların % 19'u nda IQ 85 ve üzeri, 7 aydan sonra teşhis konanlarda ise hepsinin IQ'su 85'in altında bulunmuştur (5 6,57).

KH doğumda tiroid fonksiyon testi (TFT) taraması yapılarak erken teşhis ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. İnsanlarda, konjenital hipotiroidili has talarda yapılan çalışmaların hemen hepsi bütün infantlarda doğum sonrası birkaç hafta içinde yeterli sürede ve dozda levotiroksin tedavisiyle normal veya normale yakın düzeyde entellektüel gelişim sağlanabileceğini göstermiştir (52,58-61). Çok sayıda belirtilen çalışmalar maternal TH'nin, erken gebelik döneminde fetal tiroid bezi gelişimi başlamadan önce, MSS gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir (62,63). Hem maternal hem de fetal tiroid fonksiyonları nın yetersiz olmasından dolayı endemik kretinizm, insan MSS'de TH ilişkili olayları değerlendirmek için önemli bir klinik model oluşturmuş ve TH eksikliğine bağı olarak görülen özel bir nörolojik sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu sendromun esas özellikleri mental bozukluk, piramidal kanal bozukluğu, sağırılık-mutizm, spastik dipleji veya quadripleji ile seyreden ekstrapiramidal disfonksiyon ile tipik yürüyüş bozukluğudur. Bu bulgular Helpert ve Boyages (64,65) tarafından yapılan çalışmalarda daha geniş olarak tanımlanmıştır. Piramidal disfonksiyonlar en sık olarak patellar reflekslerin artması

şeklinde görülmektedir. Nörolojik endemik kretinizmin ekstrapiramidal bulguları arasında distonik postür, rijidite ve bazal gangliyon lezyonlarını andıran diğer bulgular vardır (44-46). Manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında Çin’de 3 endemik nörolojik kretinizmli hastada substansiya nigra ve korpus striatumda anormalliklerin gösterilmesi bu bulguları desteklemektedir (65). Klinik özellikler bu bozuklukların tipik serebral palsiler olduğunu göstermektedir. DeLong (5) bu sistemlerde hasarın başlangıcının gebeliğin 14. haftasına ait olduğunu ve üçüncü trimestere kadar kalıcı olduğunu belirtmiştir. Bu bulgularla Pharoah ve arkadaşlarının daha önceki bulguları arasında benzerlik vardır. Hamileliğin ikinci trimesterinden önce iyotlanmış yağın verilmesiyle kretinizmin nörolojik bulgularının ortaya çıkışının önlenebileceğini göstermiştir (66).

İkinci trimesterde tiroid hormonu bağımlı olayların bozukluğu, serebrokortikal fonksiyon (gebeliğin 14-18. haftalarında gelişir) bozukluklarını, kohleada (gebeliğin 10-15. haftalarında gelişir) gözlenen anormallikleri ve bazal gangliyon (gebeliğin 12-18. haftalarında gelişir) bozukluklarını açıklayabilir (1, 64). Maternal T4’ün kompanse edemediği KH’li bebeklerde endemik kretinizm bulguları görülmemektedir. Bunlarda ekstrapiramidal veya piramidal hastalık görülmez ve görülse de çok daha az oranda ve çok daha hafif bir duyma bozukluğu şeklinde görülür (67-69). Bu da konjenital atiroidik hipotiroidizmli infant örneğinde olduğu gibi, endemik kretinizmli infantlarda ortaya çıkan nörolojik bozuklukların maternal T4 ile önlenildiğine kanıt oluşturur. Doğum sonrası tedaviye rağmen belirgin gelişme geriliği diğer maternal-fetal POU1F1 (eskiden Pit 1 olarak adlandırılan) yetersizliği (70) ve TSH reseptör engelleyici antikorla oluşan kongenital hipotiroidizm gibi diğer maternal-fetal hipotiroidizm modellerinde gösterilmiştir. Endemik kretinizmde gözlenen nörolojik bozukluklara benzer anormalliklerin diğer bozukluklarda da görülüp görülmediği ve ikinci trimesterden önce verilecek bir tedavinin kognitif bozuklukları normalleştirebileceği kesin olarak belli değildir (71).

İlk defa Man ve arkadaşları (72) fetal tiroid anomalisi ile seyretmeyen maternal hipotiroidizm vakalarının bile çocukta psikomotor gelişim bozukluklarına neden olduğunu belirtmişlerdir. Haddow ve arkadaşları (44) hamileliğin ilk trimesterinde maternal hipotiroidisi olan 7-9 yaş arası çocukların IQ’larında 4 puanlık bir düşüklük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgularla benzer olarak, Pop ve arkadaşları (73) serbest T4 seviyeleri normalin % 10’u düzeylerinde düşük olan annelerin çocuklarında 10 aylıkken normal kişilere göre ölçülebilir psikomotor

bozukluklar olduğunu tespit etmişlerdir. Bu etki sadece gebeliğin 32. haftasında gözlenmediği, 12. haftasında da gözleendiği için araştırmacılar fetüs tiroid fonksiyonunun henüz başlamadığı bu dönemde maternal TH'nin gebeliğin ilk trimesterinde en önemli hormon olduğu kanısına varmışlardır. Yukardaki iki çalışmanın aksine, Liu ve arkadaşları (74) ikinci trimesterde hipotiroidisi düzeltilmiş hipotiroidili annelerin çocuklarında herhangi bir IQ bozukluğu olmadığını belirtmişlerdir.

Sadece maternal hipotiroidizmin zayıf etkisi ile iyot yetmezliğine bağlı maternal-fetal yetmezlik kombinasyonu sonucu meydana gelen hipotiroidi komplikasyonları arasında fark oldukça belirgindir. Böylece iyotun ikinci trimesterden önce verilmediği durumda meydana gelen etki erken dönemde zayıf bir etki oluştururken tiroid bağımlı beyin gelişiminin çoğunun gebeliğin sonraki dönemlerinde meydana geldiğine işaret etmektedir. Gebelik döneminde hipotiroidi insidansı iyot eksikliği olan popülasyonda iyot eksikliği olmayanlara göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bu da bazı otörlerin bütün gebelerde özellikle birinci trimesterden önce rutin tiroid taraması yapılmasını önermelerine dayanak oluşturmaktadır (75,76).

3.1.6.2. Tiroid Hormonu Tarafından Beyin Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

TH'i çekirdeğe etki ettiği yolağa göre, gelişim olayları üzerine olan etkileri gen ekspresyonunun kontrolü ile olmaktadır. Bu açıdan hayat boyunca en az 3 tane birbirinden farklı, kısmen birbirleriyle örtüşen dönemler ayırt edilir. Ratlarda fetal dönemde kesinlikle tiroid hormonunun etkisi altında olan birkaç gen tanımlanmıştır. Bu genlerin çoğunluğu fetal ve postnatal dönem arasında etkilidir. TH ile Reelin beyin korteksinde up regülasyona uğrar, Tenascin C ve L1 ise down regülasyona uğrar. Beynin TH'ye duyarlılığının klasik periyodu postnatal döneme kadar uzanır. Bu hipotiroidizmin nöral doku yapısı ve gen ekspresyonuna olan olumsuz etkilerinin tanımlandığı dönemdir. Bu dönem boyunca birkaç gen TH tarafından up regülasyona ve down regülasyona uğrar. Bu genlerden bazılarının da regülatuar bölgelerinde TH'ye duyarlı elemanlar tanımlanmıştır. Juvenil ve erişkin ratlarda postnatal dönemde düzenlenen genler TH'nin etkisine birkaç istisna dışında (RC3 ve NGF gibi, bunlar erişkin hayvanlarda TH'ye bağımlıdır) postnatal 25 – 30. günden sonra duyarsız hale gelmektedir (77).

3.1.6.3. Tiroid Hormonu Tarafından Myelinazyonun Kontrolü

Beynin gelişiminde TH ile düzenlenen işlemler içinde en iyi bilinen ve üzerinde genişçe çalışılan miyelinazyon'dur. Myelinazyondaki tüm genlerin ekspresyonu pratik olarak analiz edilmiştir. Yapısal proteinlerden proteolip id protein (% 50), myelin basic protein (% 30) ve myelin associated glikoprotein (% 1)'i kodlayan genler en iyi tanımlananlardır (77,78). Rat beyinde bu genlerin TH'ye duyarlı oldukları dönem postnatal haftanın sonunda başlar, fakat regülasyonun zamanlaması kuvvetli bölgesel özelliklere sahiptir. Miyelinazyon dalgası kaudal bölgeden anterior bölgeye doğru ilerler, aynı şekilde TH'nin etkisi de aynı yolu izler. Bu yüzden, sıklıkla normal ve hipotiroid ratlar arasında myelin gen ekspresyonunun farklı olduğu farklı yaşlarda ve farklı bölgelerde daha belirgin hale gelir. Örneğin, hipotiroidik ratlarda normal ratlara göre postnatal yaklaşık 10 . günde beyincik gibi kaudal bölgelerde miyelin mRNA ve proteinler azalır, korteks ve hipokampus gibi rostral bölgelerde farklılıklar postnatal 20. – 25. güne kadar devam eder (79). Tüm vakalarda miyelin genlerin ekspresyonu tiroid hormon tedavisi yapılmassa da yaş ile normale gelmektedir. Myelin genleri erişkin bireylerde tiroid hormonlarına duyarsız hale gelirler. TH'nin miyelinazyon işlemini nasıl hızlandığı tam olarak bilinmiyor ancak TH'nin primer etkisinin oligodendrosit farklılaşması üzerine olduğu bilinmektedir. TH *invivo* ortamda diferansiye oligodendrositlerin birikimini desteklemektedir (80). Gerçekten TH *in vitro* ortamda oligodendrosit prekürsörlerinin farklılaşmasını proliferasyonu engelleyerek sağlar. Bu, oligodendrosit prekürsörlerinin farklılaşmasının kontrolü intrinsek zamanlama mekanizmasının ekstrasellüler regülasyonunun bir parçasıdır (81). Bu etki muhtemelen transkripsiyon faktör E2F1'in inhibisyonu ile olmaktadır (82). Her ne kadar TH'nin oligodendrosit farklılaşmasındaki kontrolünde TRbeta'nın önemli bir rolü olduğu bildirilse de, en son çalışmalar hayvanlarda ilgili reseptörün TRalpha1 olduğunu göstermektedir (83,84).

Bu verilerin ışığında TH'nin miyelinazyon üzerindeki esas etkisinin oligodendrositlerin farklılaşması seviyesinde olduğu ortaya çıkmaktadır . Hipotiroidik ratlarda normale göre miyelinize aksonların sayısı daha düşüktür, fakat miyelinize hale gelmiş aksonların görünümü normal sayıda myelin tabakası olduğu şeklindedir. TH akson matürasyonunu ve akson çapını artırarak dolaylı olarak miyelinize akson oranını artırmaktadır (84).

3.1.6.4. Tiroid Hormonu Tarafından Hücre Migrasyonunun Kontrolü

TH'nin hücre göçünde önemli etkileri vardır. Başlıca etkileri beyin korteksinin ve beyinciğin gelişimidir. TH' nin eksikliğinde hücre migrasyonundaki bozukluklar sonucu beyin korteksinde kortikal tabakalar daha az belirginleşir . Berbel ve ark. (85) tarafından, korteksin gelişmesi esnasında oluşan nöronların hipotiroidide kaybolduğu gösterilmiştir. Kontralateral korteksin değişik tabakalarına yansıyan interhemisferik bağlantı olayı TH eksikliğine oldukça duyarlıdır , çünkü embriyonik dönemin 12–15. günlerinde anne ratda geçici hipotiroidi oluşması nın fetusun 40. gününde araştırıldığı zaman audiojenik nöbet gibi hipokampus ve neokorteks hücrelerinde anlamlı kayba yol açtığı gösterilmiştir (85). Buna ek olarak, beyin korteks gelişiminin TH yokluğuna duyarlı olduğunu göstermek için Auso ve ark. (86) tarafından yapılan çalışma maternal hormonların önemini somut olarak ortaya koymuştur.

Bu yüzden TH fetal dönemde beyin korteksinde ve postnatal dönemde beyincikte nöronal hücre migrasyonunu etkiler. Hangi mekanizmalar ile TH' nin migrasyonu etkilediği tam olarak bilinmemektedir , ancak migrasyon için gerekli bazı moleküller TH'nin kontrolü altındadır. Maternal hipotiroidizmde radial glianın (neokorteks ve hipokampusta radial migrasyonun oluş tuğu yol) olgunlaşması değişir (87). Migrasyonda görev alan moleküller arasında olan ve beyin ve beyincikte bulunan Reelin TH'nin kontrolü altındadır (11). Migrasyonda önemli rol oynayan Reelin, beyin korteks tabakası I ve hipokampustaki Cajal – Retzius hücreleri (88) ve beyincikteki granüler hücreler tarafından salgılanan ekstrasellüler bir moleküldür. Başlıca görevi göç eden nöronlara ne zaman duracaklarının sinyalini vermektir. Reelin'in aktivitesi, ventriküler tabakada yeni ol uşan nöronların korteks yüzeyine ve daha önceden oluşan hücreleri korteksin iç tabaka sına yerleştirerek beyin korteks gelişiminin iç – dış şeklinin oluşması için gereklidir (88).

Diğer ekstrasellüler matriks proteinleri ve adezyon molekülleri TH' nin nöron migrasyonu üzerine olan bazı etkilerine aracılık edebilirler. Bunlar Tenascin C, laminin, L1 ve NCAM'dır. Bu proteinler TH ile down regülasyona uğrarlar, böylece hipotiroidik hayvanlarda konsantrasyonları artar. Genelde bu proteinler fetal nöral dokuda yüksek konsantrasyonda bulunurlar ve doğumdan sonra postnatal dönemde progresif olarak azalır. TH' nin yokluğunda bu proteinlerin konsantrasyonlarındaki azalma gecikir. TH'nin kontrolü sadece hücre migrasyonu ile sınırlı olmayabilir. Bu moleküller gelişen beyinin değişik süreçlerinde rol alıyor olabilirler (9,10,89).

3.1.6.5. Tiroid Hormonu Tarafından Nöral Hücre Farklılaşmasının Kontrolü

TH'nin nöral hücre farklılaşması üzerine olan etkilerinin nükleer reseptör yoluyla olduğu düşünülmektedir, fakat cevap oluşturan genler tam olarak tanımlanmamıştır. TH terminal hücre diferasyonunda rolü olan birçok protein in; hücre siklusunu ayarlayan proteinler, sitoskeletal proteinler, nörotrofinler ve nörotrofin reseptörleri, ekstrasellüler matriks proteinleri gibi, ekspresyonunu kontrol eder (77).

TH hücre siklusu regülatuarları arasında; E2F1, p53, siklinler ve sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin ekspresyonunu düzenler (90).

Sitoskeleton, nöral hücrelerin şeklini belirler ve nöronlardaki mikrotübüller, mikrofilamentler ve nörofilamentler veya nonnöral hücrelerdeki orta filamentler'den meydana gelir. TH'nin sitoskeleton komponentlerin ekspresyonu üzerine etkisi, hormonun morfolojik farklılaşma ve aksonal ve dendritik gelişme üzerine önemli bir mediatör görevi görmesiyle olur. TH alfa1 ve alfa2 gibi down-regüle edilmiş ve beta4 gibi up-regüle edilmiş (91) gene-encoding proteinlerin ekspresyonunu düzenler. Bazı Microtubule-Associated Proteinler (MAP) de ayrıca TH'nin kontrolü altındadırlar, fakat bu posttranskripsiyonel seviyededir. Örneğin MAP2, Purkinje hücresi dendritik ağacının protein dağılımı seviyesinde düzenlenmektedir (92).

Oligodendrositler haricindeki glial hücrelerin farklılaşması da TH'nin etkisi altındadır. TH ayrıca mikroglial hücrelerin sayısını ve differansiyonunu artırır (93). Bu hücreler TRalfa1 ve TRbeta1 izoformlarını ekprese ederler, fakat ilginç olarak TRalfa2'i ekprese etmezler. Astrositlerin in vivo ve in vitro differansiyasyonu TH'den etkilenir, bu da beyinin çeşitli bölgelerinde glial fibriller asidik protein ve Vimentin'in (94) ekspresyonunu ve beyincikte golgi epitelyal hücrelerin matürasyonunu (95) artırır. Yukarıda belirtildiği gibi TH in vivo astroglial genlerin ekspresyonunu etkiler. Bu genler aksonal sinir paketlerinin ve nöronal migrasyon ve differansiasyonda ek rolü olan Tenascin C'yi (10), Laminin'i (89), ve L1'i (6) kodlar. TH'nin astroglial differansiasyon üzerine olan etkilerinin astrositlerdeki T3 nükleer reseptörler üzerinden olup olmadığı açık değildir, çünkü astroglial hücrelerde bu çeşit reseptörlerin mevcudiyeti tartışmalıdır (96).

3.1.6.6. Tiroid Hormonu Tarafından Hücre Sinyalizasyonunun Regülasyonu

TH beyinde hücre sinyalizasyonunu birçok genin ekspresyonunu kontrol ederek sağlar. İntrasellüler sinyalizasyonda direkt rol alan bazı proteinler de TH'nin direkt kontrolü altındadırlar. Bu proteinlerden birisi de Neurogranin'dir (RC3). RC3, protein kinaz C substratıdır (PKC) ve calmodulin'e nonfosforile ortamda ve düşük Ca^{+2} konsantrasyonunda bağlanır. Bu biyokimyasal özellikler RC3'ü intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu ve PKC aktivitesindeki değişikliklere cevap olarak serbest calmodulin konsantrasyonlarını kontrol etmek için iyi bir aday yapmaktadır (79,97). RC3'ün postsinaptik nöronlardaki reseptörlere glutamatın bağlanmasıyla tetiklenen olaylarda rol oynadığı düşünülmektedir. Kalsiyumun hücre içine girmesi ve PKC'nin aktivasyonu RC3 fosforilasyonuna ve RC3'e bağlı calmodulin'in açığa çıkmasına neden olur. Serbest calmodulin, calmodulin hedeflerinin (calmodulin kinaz II, nitrik oksit sentetaz) aktivasyonu için daha yararlıdır. Hücre içi kalsiyumun artışına katkıda bulunan diğer mekanizmalar voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonu ve inositol trifosfat tarafından mitokondrial kalsiyumun açığa çıkmasıdır. RC3, moleküler mekanizmalara katkıda bulunur. Hafızanın fizyolojik substratlarından birisidir (98). Gelişmekte olan ratlarda, farelerde ve keçilerde RC3 mRNA ve proteini TH'nin kontrolü altındadır. TH RC3 ekspresyonunun kısıtlı bölgesel kontrolünü sağlar. Bu yüzden, beyinin birçok alanında ifade edilmesine rağmen, TH'ye sadece retrosplenial ve serebral korteksin 6. tabakasında, caudat ve dentat girus'da duyarlıdır. (99).

3.1.7. Hücre Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri (Cell adhesion molecules : CAM), birçok hücrenin yüzeyinden salınan glikoprotein yapısında moleküllerdir. Bunlar hücrelerin birbirlerine, endotel hücrelerine veya ekstrasellüler matrikse bağlanmalarını sağlayan yüzey proteinleridir. Yapılan çalışmalar adezyon moleküllerinin homofilik ve heterofilik mekanizmalar ile hücre-hücre ve hücre-substrat gibi farklı bağlantılar oluşturduğunu göstermiştir (100). Adezyon moleküllerinin reseptörlerine ve ligandlarına bağlanmaları ile oluşan cevap ve etkileşim sayesinde rol oynadıkları bazı fonksiyonları şöyle sıralayabiliriz;

- Doku/organ gelişimi ve hücre çoğalması,
- Embriyogenez,
- İmmün ve enflamatuvar hücrelerin enflamasyon bölgesine göçü,

- İmmün yanıtın başlatılması ve yayılması,
- Ekstrasellüler matriksten hücreye bilgi akışı,
- Yara iyileşmesi,
- Kanser metastazı.

Moleküler biyoloji çalışmalarında transmembran düzeyinde birçok hücre adezyon molekülü bulunmuştur. Bunlar integrin, kadherin, selektin ve immünoglobülin süper ailesidir (101).

İntegrinler hücresel matriks proteinleriyle etkileşim halinde ol an bir protein ailesidir. İntegrin fonksiyonunun bozulması erişkin ratlarda hipokampusun CA1 bölgesindeki Long Term Potentiation (LTP)'nin bozulmasına sebep olmaktadır (102). İntegrinler ayrıca motor sinir terminallerinde serbest kalan nörotransmitterlerin artmasını uyaran güç demek olan kısa dönem sinaptik plastisiteye de katkıda bulunmaktadır (103). Son çalışmalarda tirozin kinaz sinyallerini etkilediği bulunan integrin-associated proteinin (IAP) ratlarda hafıza performansını etkilediği tespit edilmiştir (104,105).

Kadherinler hücre tanınmasında ve gelişme esnasındaki bağlantılarda önemli rol oynadığı bilinen bir protein ailesidir. Kadherinler erişkinlerde hipokampus ve ön beyinde eksprese edilirler ve sinaptik kısımlarda lokalize olurlar (106-109). Kadherinlerin sinaptik lokalizasyonda yer alması sinaptik plastisitede potansiyel bir rolünün olduğunu göstermektedir. Kadherin fonksiyonunun engellenmesi temel sinaptik özelliklere etki etmeksizin sadece LTP' yi etkilemektedir (110).

Aktive immünoglobülinler (Ig) yaklaşık olarak 100 aminoasit içeren iki beta tabakasından oluşmuştur. Ig homolog ünitesi; sabit (C1 -set, C2-set), değişken (V-set) ile intermediate (I-set) kısımlardan oluşur (101,111). Bunlar hücre içindeki iskelet sistemine bağlanan tek geçişli transmembran glikoproteinleridir. Bazı çalışmalarda Ig familyasının hem sinaptogenez hem de sinaptik plastisiteye katıldığı bildirilmiştir (112,113). Ig süper ailesi üyeleri tarafından aracılık edilen hücre -hücre bağlantıları sadece nöronlar arasında değil aynı zamanda nöronlarla glialar arasında da bulunabilir. Nöronlarla glialar arasındaki bağlantılar sinaptik düzenlemelere de ayrıca katılabilmektedir (114,115).

Hücre adezyon molekülleri hücre dışı matriks komponentlerinin yanı sıra hücrelerle diğer hücrelerin arasındaki bağlantılara da aracılık ederler ve böylelikle sinaptik plastisitedeki değişiklikleri etkilerler. Hücre adezyon moleküllerinin nöron

gelişmesinin dahil olduğu ilk etapdaki hücrel cevaplarda hücreler arası sinyal transdüksiyon akımını aktive ettiği de gözlenmiştir (116). Ayrıca belirli CAM'ların ekspresyonları nöronal aktiviteyle etkilenebilir (117). CAM'lar hücre içi ve dışı sinyallere aracılık ederler. CAM'ın gelişme esnasında nöronal bağlantıların formasyonu için önemli olduğu ve son zamanlarda yapılan çalışmalarla nöronal CAM'ın sinaptik plastisiteye katıldığı öne sürülmüştür (118-120).

Nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM) iyi bilinen hücre adezyon moleküllerinden biridir (121). NCAM'ler immünoglobulin süper ailesi içinde yer alan protein yapılarıdır. NCAM molekülü N terminaline özgü 5 adet C2 bölgesi içerir. NCAM yapılarının extrasellüler kısmına tutunmuş uçları 5 adet Ig bölgesi (Ig -I) ve 2 adet fibronektin homolog bölgesi (Fn -III) içermektedir (Şekil.4.1) (111). 5 Ig bölgesi de polisialik asit (PSA) içeren bölgelere sahiptir. Bu bölgeler hafıza ve öğrenmede önemli roller üstlenirler. NCAM salınımı sadece sinir sisteminde değil, ayrıca beyin omurilik sıvısı (BOS), amniyon sıvısı, plazma, kalp kası ve çizgili kas gibi yapılarda da bulunur. NCAM ekspresyonunun kalbin innervasyonu ve morfogenezinin dahil olduğu çoğu morfogenetik olayda da önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (122-124).

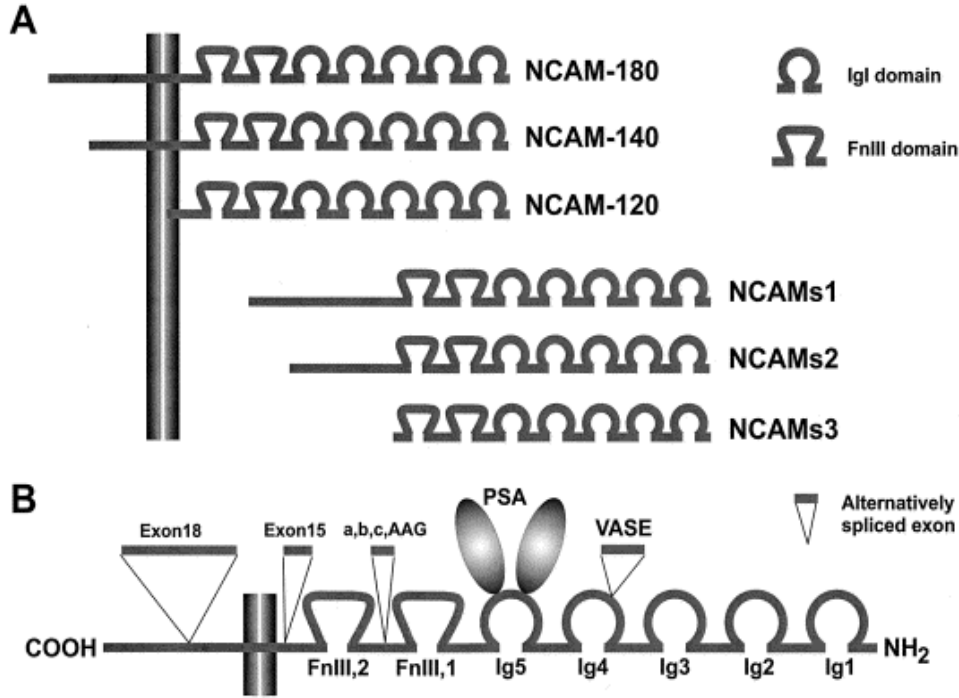
NCAM'ın yüksek seviyelerinin mizaç bozukluğu yaptığı, şizofrenili hastaların BOS'ta kimyasal beyin tahribi durumunda gözlenmiştir (14,125). Bu yüzden NCAM'ın beyin patolojisi ve plastisitesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (126).

Bu moleküller ayrıca hücrel göç, aksonal gelişme, sinaptik plastisite ve çevresel aksonların rejenerasyonuna katılırlar (127-130). NCAM sadece merkezi sinir sisteminde yapısal organizasyona katılmaz aynı zamanda erişkin beyinde sinaptik modifikasyonlara da katılır. Bunlara ek olarak periferel sinirlerin çıkarılmasından sonra NCAM ekspresyonunun yükseldiği gözlenmiş ve bu da NCAM'ın rejenerasyona katkıda bulunabileceği düşüncesini ortaya koymuştur (131-133).

3.1.7.1. Sinir Hücresi Adezyon Moleküllerinin Yapısı ve Özellikleri

NCAM nöronal plastisitede sinaps oluşumuna katılan moleküllerin başında gelir. NCAM'ın hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile nöron gelişmesini artırmada düzenleyici olarak hareket eden yüzey glikoproteinleri olduğu bilinmektedir (134-137). Farklı bağlantılarla oluşmuş beyinde molekül ağırlıkları 120, 140, 180 kDa olan 3 major NCAM izoformu tanımlanmıştır (111,138).

Bunlardan NCAM-180 ve NCAM-140 formları hücre dışından hücre içine doğru COOH zincirleri ile uzanmış transmembran proteinleri iken, NCAM -120 sadece hücre membranına kadar uzanır. NCAM-120 molekülleri glikosilfosfatidil inositol (GFİ) vasıtasıyla membrana tutunurlar ve sitoplazmada ilerlerler. Aynı şekilde tüm NCAM yapıları ekstrasellüler kısma tutunmuş uçlarında 5 adet Ig bölgesi (Ig -I) ve 2 adet fibronektin homolog bölgesi (Fn-III) içerirler (Şekil 4.2. A ve B) (111).



Şekil 2. (A) Üç major NCAM izotipinin genel yapıları ve hücre zarı ile ilişkisi. **(B)** NCAM izotiplerinin alternatif birleşmeler ile farklı adezyon molekülleri ve PSA ile olan bağlantısı (111).

Bu proteinler güçlü bir şekilde sinir sisteminde bolca üretilirler (139). Aşırı NCAM ekspresyonu fonksiyonel değişiklik olmaksızın nöromusküler sinapsların yapı ve büyüklüğünde artışa neden olmaktadır (140). NCAM hücre membranına bağlandıktan sonra transmembran sinyalini ortaya çıkarır. Böylece NCAM'lar adezyonu diğer hücrelere aracı olarak ve ekstrasellüler matrikste veya aktive intrasellüler sinyal yollarında görev alarak yaparlar. Kısaca hücrel cevaplarda hücreler arası sinyal transdüksiyon akımını aktive ederler (111,139).

Ekstrasellüler kısmıyla NCAM hem homofilik hem de heterofilik cis ve trans etkileşimlerine aracılık eder. Bu yapının NCAM tarafından transsellüler homofilik

tanımaya aracılık edebilen antiparalel dimerlerden şekillenen bir aksi form olabileceğini ifade etmektedir, fakat molekül ekstrasellüler matriks sayısına ve heterofilik etkileşimler arasındaki diğer hücre adezyon moleküllerine bağlı olabilir (140).

Sonuç olarak; NCAM homofilik ve heterofilik interaksiyonlar ile hücre adezyonunu idare eder (111). Homofilik aktivasyon Ca^{+2} 'dan bağımsız bir mekanizma ile olurken, NCAM veya NCAM antikorlarının belli nöral hücrelerde intrasellüler Ca^{+2} artışına neden olduğu gösterilmiştir (111,141). Bu bağlanmada iki NCAM molekülünün Ig5 modülü ve Ig3 modülü arasında resiprokal bir etkileşim olduğu düşünülmektedir.

NCAM ekspresyonu bazı önemli özel dokularda değişik şekillerde kendini gösterir. Tüm NCAM izoformları insanda 11., ratlarda 8. ve farede 9. kromozomda bulunan tek bir gen ile kodlanmaktadır, fakat alternatif bağlantılar ve translasyon sonrası modifikasyonlarla farklı izoformları üretilebilir (142).

3.1.7.2. Öğrenme ve Hafızanın Şekillenmesinde Nöral Hücre Adezyon Moleküllerinin Rolü

Yapılan son çalışmalarda hipokampal mossy fiber sistemde NCAM ve PSA salınımının farelerde ayrıntılı analizinde, NCAM salınımının sadece nöronal regülasyon için önemli değil; ayrıca göç (migrasyon) gibi yapısal değişiklikler, aksonal büyüme ve fasikülasyon ile plastisite aktivitesi için de gerekli olduğu gösterilmiştir (100).

Öğrenme üzerine NCAM'ın katılımının daha fazla kanıtı NCAM antikorlarının intraventriküler enjeksiyonu ile ratlarda, enjeksiyondan 6 -8 saat sonra öğrenme ve uzun dönem hafızaya zarar verdiği, 48 saat sonra yapılan pasif sakınma cevabı testi ile gösterilmiştir (143). Aynı deneysel çalışma tavuklarda da yapılmış ve hafıza kaybına neden olmuştur (144). Aynı şekilde NCAM'dan yoksun bırakılan farelerde uzaysal öğrenme ve bulma yeteneğinin bozulduğu, Morris water maze testlerinde öğrenmelerinde geri kalmalar olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber öğrenmedeki bu yetersizliğin neden kaynaklandığı bilinmemektedir. NCAM'ın posttranslasyonel modifikasyonunda öğrenme ile ilgili değişiklikler gözlemlenmiştir (100,145).

NCAM sadece gelişme esnasında merkezi sinir sisteminin yapısal organizasyonuna katkıda bulunmaz, aynı zamanda beyindeki tahrip olmuş sinaptik modifikasyonlara da yardımcı olur. Bu nedenle NCAM salınımının, özellikle PSA-

NCAM'ın öğrenmenin ve uzun dönem hafızanın oluşumunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (146).

3.1.8. Sinaptik Plastisite

Plastisite sinir hücrelerinin içinde bulundukları patolojik duruma göre kendilerini ayarlamaları anlamına gelmektedir. Sinir sisteminin gelişmesi nöronal döngüyü oluşturmak için yol gösteren sinaptik bağların yeniden oluşmasının devam ettirilmesiyle karakterize edilir. Erişkinlerde sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza oluşumu gibi fizyolojik ve patolojik şartların tanımlanması ve nöronal döngünün tamamlanması şeklindedir (147). Nöral hücre adezyon molekülleri ve onun polisialize olmuş formunun (PSA-NCAM) nöronal plastisite ve sinapslarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (148).

Nöronal plastisite beyin fonksiyonlarından öğrenme ve hafıza formasyonunda önemli görevler alır (149). Kortikal nöronların farklılaşması ve iyileşmesi için, sinaptik plastisitenin aktivite artışı yani PSA-NCAM'ın güçlü bir şekilde salınımı gereklidir. Kortikal haritaların yeniden organizasyonunun temelini oluşturan mekanizmaları fonksiyonel iyileşmeler ile birleştirirler. Burada NCAM ve PSA - NCAM gibi birçok molekül rol oynamaktadır (141).

Çözünebilen NCAM tipleri beyinde, beyin omurilik sıvısında ve plazmada bulunur (111,150). NCAM hücre migrasyonunu, nöron uzanımını ve fasikülasyonunu etkileyerek beyinde sinapsların oluşumunda muhtemel rol oynarlar. Ayrıca NCAM'ın etkisinin bloke edildiği farelerde olfaktor bulbusun ve hipokampustaki mossy fiber sistemin gelişiminin geri kaldığı gösterilmiştir (111). Bu nedenle NCAM molekülleri beyin gelişmesi esnasında Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) yapısal organizasyonuna girerken, olgun beyinde ise sinapsların yeniden oluşum ve düzenlenmesine katılmaktadırlar. Bu moleküllerin sinaptik plastisi te dışında hücre göçü, aksonal büyüme ve periferik aksonların yenilenmesinde de görev aldıkları düşünülmektedir (100).

3.1.8.1. Sinaptik Plastisite ve PSA-NCAM

NCAM formları içinde sinaptik plastisitede rol alan en önemli molekül PSA - NCAM'dır (111). PSA, alfa-2-8-linked sialik asit artıklarının uzun homopolimerazıdır (100). NCAM izoformlarının % 30'unu PSA oluşturmaktadır. Bu nedenle PSA-NCAM terimi sıklıkla kullanılmaktadır. PSA'nın buradaki rolü karşılıklı membranlar arasındaki adezyonların kolaylıkla yapılmasını sağlamaktır. Polisialize olmuş yapı NCAM'ın adhezif etkilerini artırmaktadır (100,151).

Sinaptik plastisite ve nöronal aktiviteye bağılı nöroenezis olayında önemli rol alan PSA-NCAM'ın, özellikle beynin belli bölgelerinde dü zeylerinin artmış olduğı gözlenmiştir. Bu bölgeler hipokampal formasyonda rol alan olfaktor sistem ve dentat girusur (152-155). Yaşa bağılı olarak ortaya çıkan hafıza bozuklukları hipokampal plastisitedeki azalma ile birlikteedir. MSS'nin oluşumunda NCAM'ın polisialize olmamış hali rol alırken, gelişimi sırasında PSA -NCAM bolca sentezlenir. Kemirgenlerde hipokampal formasyonda, yeni oluşan nöronların farklılaşma ve matürasyonunda da PSA-NCAM salınımının aktif rol aldığı gösterilmiştir (1 34,154).

Kafa travması sonrası fonksiyonel iyileşme ve tamirde, nöronal bağlantıların yapı ve fonksiyonel plastisitesinde de PSA -NCAM görev alır (141). PSA-NCAM'ın güçlü bir şekilde salınımı beyin yapılarında göze çarpan doku reorganizasyonunda ve plastisitede önemli roller üstlenir. NCAM polisializasyonunun artışı yetişkin ratlarda, hem pasif kaçınma cevabının öğrenilmesinden sonra ve hem de Morris'in su tankı testinde (Morris water maze) uzaysal öğrenmeden sonra gösterilmiştir (1 56,157). Bu artış ratların dentat girusunun granül hücrelerinde tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada polisializasyondaki bu yükselme hipokampal oluşumda dişli granül hücrelerinin bulunduğı yerde ve öğrenmeye katılan kortikohipokampaldan şekillenebilen entorhinal korteksteki nöronlarda gösterilmiştir (100,158). NCAM polisializasyonunun artışı aynı şekilde öğrenmeye katılan kortikohipokampal yolda PSA-NCAM salınımını da aktive etmektedir (1 56).

Genellikle uzun dönem hafızanın oluşmasındaki yapısal değişikliklerin nöronal bağlantılarla oluştuğına inanılmaktadır. Uzun dönem hafızanın oluşmasında ve öğrenmede NCAM'ın rolü ile ilgili son zamanlarda ciddi çalışmalar yapılmıştır (146). Öğrenme ve hafızanın oluşumunda temel mekanizma olan sinaptik plastisiteye NCAM moleküllerinin aracılık ettikleri bilinmektedir (146,159). Öğrenme sürecinde nöronal bağlantılarda yapısal değişikliklerin oluşması uzun dönem hafızanın yerleşmesini sağlar. Bu nöronal bağlantı ve yeniden organizasyon işleminde NCAM molekülleri çok önemli görevler üstlenir (1 60). PSA-NCAM'ın artışı adhezyon hücrelerinde azalmaya ve nöron uyarılmasında artışa neden olmaktadır. Nöroenezisin indüklenmesi ile hipokampal formasyon artmakta, öğrenme ve hafıza işlemleri de olumlu etkilenmektedir. Sonuçta polisialize olmuş NCAM, uzun dönem hafızanın (depo hafızanın) kurulması esnasında nöronal bağlantıların yapısal modellerinin yeniden oluşumuna katkıda bulunur (1 61).

3.1.8.2. Sinaptik Plastisite ve LTP

LTP (Long Term Potentiation) ve LTD (Long Term Depression) gibi mekanizmaların kortikal reorganizasyon haritalarının temelini oluşturduğu kabul edilmektedir. Bunların beyinde bilgi depolamasının hücresel temelini oluşturduğuna inanılmaktadır (141). PSA-NCAM'ın presinaptik plastisiteye spesifik katkıları olduğu bilinmektedir. Bu olay LTP olarak adlandırılır (100).

Yetişkinlerde öğrenme ve hafızaya alma olaylarında rol oynayan nöronal plastisitenin NCAM molekülleri tarafından sağlandığı artık bilinmektedir (161,162). Sinaptik plastisitenin bir ifadesi olan hafızanın oluşumunda NCAM'ın rolünü anlamak için hipokampusta mossy fiber sinapsta LTP uyarısı kullanılır (100). LTP in vivo ve in vitro şartlarda hipokampal sinir liflerinin yüksek sıklıktaki uyarıları ile uyarılabilen sinaptik geçişlerdeki uzun süren bir yükselmedir. LTP öğrenme ile çoğu özellikleri paylaşır. Hafıza ve öğrenmede sinaptik değişiklikleri kontrol ettiği sanılan moleküler mekanizmaları anlamada ve tespit etmede artık yaygın olarak LTP ölçümü kullanılmaktadır. Sinaptik plastisite ve LTP formasyonu hipokampal dilimde bulunan veriler ile hazırlanır (163).

Bir uygulamada in vitro şartlarda lokal NCAM antikorlarının ratların hipokampal kesitlerindeki CA1 bölgelerine enjeksiyonu ile LTP'nin devamlılığını ve uyarısını engellediği gösterilmiştir (163).

Sinir sisteminin gelişimi sırasında oluşan sinaptik değişiklikler, sinaptik plastisitenin kapasitesinde de değişikliklere neden olur. Tanımlanan bu kapasite hatırlama ve öğrenme yeteneğinde önemli rol oynar. Erişkinlerde bu olay öğrenme ve hafıza oluşumu gibi fizyolojik ve patolojik şartların tanımlanması ve nöronal döngünün tamamlanması şeklindedir (164).

3.1.9. Hipokampus

Hipokampus, serebral korteksin değişik bir tipinden oluşan uzunca bir yapıdır. Gerçekte, temporal lob korteksin bir bölümünün, yan ventrikülünün ventral yüzünü oluşturmak üzere içeriye doğru katlanmasından ibarettir. Hipokampusun bir ucu amigdaloid nükleuslara dayanır, kenarlarından biriyle de temporal lobun ventromedial korteksi olan parahipokampal girusla kaynaşır (165).

Hipokampusun, serebral korteks bölümlerinin çoğu ile olduğu kadar, limbik sistemin temel yapıları olan amigdaloid nükleuslar, hipotalamus, septum ve korpus mamillare ile de sayısız bağlantıları vardır. Hemen her tip duyuşsal algı, anında hipokampusun çeşitli bölümlerinin aktivasyonuna neden olur ve hipokampus bir çok

çıkış sinyallerini, hipotalamus ve limbik sistemin öteki bölümlerine dağıtır, özellikle en büyük çıkış yollarından biri fornikse gider. Böylece hipokampus da, amigdaller gibi duysal giriş sinyallerinin uygun limbik reaksiyonları doğuracak ek bir kanal ıdır (165).

Hipokampusun bir başka özelliği de, çok zayıf elektriksel uyar ıların stimölasyonu kesildikten sonra bile saniyelerce devam eden lokal epileptik nöbetler meydana getirmesidir. Bu durum, hipokampusun normal fonksiyon durumlarında bile uzun süren sinyaller verebileceğini düşündürmektedir (166). Hipokampal epilepsi sırasında kişi çeşitli psikosomatik etkiler algılamaktadır. Bunlar arasında; koklama, görme, işitme, dokunma ve başka tipte hal lüsinyasyonlar bulunur. Kişi bilincini kaybetmese ve bu halüsinyasyonların gerçek dış ı olduğunu bil se dahi, bunları bastıramaz, kontrol edemez. Hipokampusun bu aşırı duyarlılığının nedenlerinden biri belki de, beynin başka bölgelerindeki korteksten farklı olarak alt ı tabaka yerine ancak üç normal tabakası olan bir korteks tipinde n oluşmasıdır (165).

Hipokampus, epilepsinin tedavisi amacıyla birkaç vakada cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu şahıslar daha önce öğrenmiş oldukları aktivitelerin çoğunu yeterli bir şekilde yapabilmışlerdir. Bununla beraber hemen hemen yeniden hiçbir şey öğrenememişlerdir. Bu kişiler gerçekten kendileriyle her gün birlikte olan kişilerin bile isimlerini veya yüzlerini öğrenemezler, ancak bir an için veya aktiviteleri sırasında ne olduğunu çok kısa hatırlayabilirler. Böylece, yalnız kısa süreli primer bellekleri vardır. Bunlarda uzun süreli sekonder bellek oluşturma yetenekleri tamamen veya büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Bu durum anterograd amnezi olarak isimlendirilmiştir. Hipokampusun bozulması, daha önce kazanılmış bellekte de bazı eksikliklere yol açar, yakın zamanlara ait bellek, uzak geçmişe göre biraz daha kuvvetlidir (166).

Hipokampusun, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevirilmesine neden olan dürtüyü sağladığı ileri sürölmüştür. Yani bazı tip sinyalleri kalıcı deponun yer aldığı uzun süreli belleğin depo alanlarına taşır. Mekanizma ne olursa olsun, hipokampus olmadan, uzun süreli belleğin pekiştirilmesi mümkün olmamaktadır (167).

Öğrenme ve hafıza, limbik sistemde dahil olmak üzere, merkezi sinir sisteminin birçok bölgeleri ile ilgili kompleks fonksiyonlardır. Yeni edinilen bilgilerin depolanmasında hipokampusun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hipokampus'u etkileyen lezyonu olan hastalarda kısa süreli hafızanın uzun süreli

hafızaya dönüştürülemediği gözlenmiştir. Lezyonun sol hipokampusta olduğu durumlarda daha çok sözel hafıza etkilenirken, sağda olduğu durumlarda ise görsel hafıza etkilenmektedir (168). Her türlü duyuşsal algı, anında hippocampusun çeşitli bölümlerini aktive eder. Korteks ile alt sinirsel oluşumlar arasında algılama, limbik sistem, soyut düşünme ve algılama, öğrenme, hafıza (bilgi depolama), uzaysal hafıza gibi verilerin aktarılmasında hem köprü hem de kavşak rolü oynar (169).

3.1.10. Öğrenme ve Bellek

Hayvanlara ve özellikle insalara ait bir nitelik, davranışını deneyimlere göre değiştirebilme yeteneğidir. Öğrenme bunu gerçekleştirebilmek için bilgi kazanabilme, bellek bu bilgiyi koruma ve depolamadır. Açıkça görüleceği gibi bu iki olay birbiri ile yakından ilişkilidir ve her ikisinin birlikte ele alınması gerekir (170).

Fizyolojik bakış açısından bellek, net (eksplisit) ve gizli (implisit) olarak iki tipe ayrılabilir. Tanıma belleği veya deklaratif bellek olarak da adlandırılan net bellekte, bilinç eşleniktir ve hipokampus ile beyinin medial temporal loblarının diğer bölümlerinde depolanmaya bağımlıdır. Olaylara (epizodik), sözcüklere, kural ve dile ait (semantik) bellek olarak alt gruplara ayrılır. Gizli bellek uyanıklığı içermez. Varlığı anlaşılmayan veya refleksif bellek de denir. Bunun depolanması, en azından bazı durumlarda, hipokampusta işlemlemeyi içermez. Beceri, alışkanlık ve koşullu refleksleri kapsar. Öte yandan, bisiklet sürme gibi etkinlikler, tam olarak öğrenilinceye kadar başlangıçta tanıma belleği oluşturup daha sonra refleksif belleğe geçer (170).

Net bellek ile gizli belleğin çeşitli formları şunları içerir:

1) Saniyeler ile dakikalar boyu süren, bu sırada hipotalamustaki veya başka yerlerdeki işlemlerin, kavşak etkinliğindeki uzun süreli değişikliğe dayandığı kısa süreli bellek,

2) Belleğin yıllarca ve bazen yaşam boyu depolandığı uzun süreli bellek.

Kısa süreli bellek oluşumu sırasında anı kalıntıları travmalar ve çeşitli ilaçlarla bozulabilir, halbuki uzun süreli anı kalıntıları bozulmaya belirgin şekilde dirençlidir. Çalışan bellek, kişi bir bilgiye dayanan girişim planlarken bilgiyi hazır tutan kısa süreli bir bellek tipidir (170).

Gizli bellek, bir kez kazanıldıktan sonra bilinçsiz ve kendiliğinden gerçekleşir hale geçen beceri ve alışkanlıkları kapsar. Bu bellek, daha önce karşılaşmış olma sonucu sözcük veya cisimlerin tanınmasını kolaylaştıran durumu da içerir. Bunun bir örneği, ilk birkaç harfin söylenilmesi sonucu bir kelimenin daha kolay

hatırlanmasıdır. Gizli belleğin diğer çeşitleri, asosiyatif olan ve olmayan formlara ayrılabilir. Asosiyatif olmayan öğrenmede organizma tek bir dürtü ile öğrenirken asosiyatif öğrenmede organizma bir dürtünün diğer dürtü ile olan ilişkisini öğrenir (170).

Alışkanlık (habitüasyon), nöral bir uyarının defalarca yinelandığı basit bir öğrenme şeklidir. Bir uyarı ilk kez uyulduğunda, o canlı için yeni olup bir tepkime uyandırır. Bu uyarı yinelenen olursa, giderek daha az elektriksel cevap oluşturur. En sonunda denek uyarana alışır ve buna aldırış etmez. Duyarlanma (sensitizasyon) bir anlamda bunun tersi olan bir olaydır. Yinelenen uyarın, eğer hoş veya hoş olmayan bir başka uyarınla bir veya daha fazla birlikte verilirse daha büyük bir cevap meydana getirir. Uyarınların uyandırma değerin benzeri yoğunlaşmasının insanda meydana geldiği bilinmektedir. Çeşitli tür gürültü ler arasında uyuyan annenin bebeği ağlayınca hemen uyanması buna örnektir. Alışkanlık asosiyatif olmayan bir öğrenme örneğidir. Asosiyatif öğrenmenin klasik örneği koşullu refleksdir. Koşullu bir refleks, önceden cevap oluşturmayan veya çok hafif bir cevap oluşturan bir dürtüye karşı, bu dürtünün, bu cevabı normal olarak uyandıran bir diğer dürtüyle tekrar tekrar eşleştirilmesiyle kazanılan bir refleks cevaptır (170).

Bellekte kilit öge, seçilmiş kavşak bağlantılarının gücünde değişiklik olmasıdır. En basit olanlar hariç bütün bellek biçimlerinde, bu değişiklik protein sentezini ve genlerin etkinleştirilmesini içerir. Bu olay, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçiş sırasında görülür. Hayvanlarda, her eğitim oturumunu izleyen beş dakika içinde anestezi uygulanır, elektroşok verilir veya protein sentezini bloke eden ilaç, antikor veya oligonükleotidler kullanılırsa, uzun süreli öğrenilmiş cevapların kazanılması önlenir. Bu girişimler, eğitim oturumlarından dört saat sonra yapılırsa kazanım üzerine herhangi bir etki görülmez. İnsanda bu olayların karşılığı, beyin sarsıntısı veya elektroşok tedavisinden hemen önce gerçekleşmiş olaylara ait belleğin yitimidir (170).

3.1.11. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)

GFAP, 50 kDa ağırlığında hücre içi bir proteindir. Normal beyinde bulunan fibröz astrositlerin sitoplazmalarında bol miktarda bulunmaktadır. GFAP esas olarak astrositlerden eksprese edilen bir intermediyer filamandır. Bundan dolayı selektif bir marker olarak kullanılmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda astrositik intermediyer filamanların reaktif gliozisde çok önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (171).

Astrositler beyinde nöronların yaşamlarını sürdürmeleri ve fizyolojik olarak fonksiyon görmeleri için gerekli olan iyonik çevrenin düzenlenmesini sağlamaktadır. MSS’de hasar olduğu zaman glial hücreler hücresel cevabı başlatırlar. MSS glial hücreleri reaksiyonu gliosis olarak verir. Dolayısıyla GFAP ekspresyonunda artış olur. Astrositler nöronal hasara cevap olarak GFAP ekspresyonunu artırır. GFAP, MSS’nin hasarı sonrası gelişecek olan morfojenizde önemli bir materyaldir. GFAP fetal dönemde son derece az miktarlarda iken, beynin gelişimiyle yoğunluğu artmaktadır (172). MSS’nin reaktif süreçlerinde de astrosit sitoplazmaları içinde artmış miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir. Oligodendroglia ve ependim hücrelerinde de bulunur. Cerrahi patolojide tanı amaçlı kullanımının yararlı olduğu bilinmektedir. Ekstraaksiyel yerleşimli tümörlerin invazyonlarının tanımlanma sırasında faydalıdır. Normal koroid plexusta bulunmadığı halde koroid plexus tümörlerinde GFAP salınımında artış olduğu bulunmuştur. GFAP’ın bir hücre içinde tespit edilmesi o hücrenin GFAP ürettiğini göstermez. Örneğin makrofajlar fagositoz sayesinde sitoplazmaları içinde GFAP içerebilirler. GFAP kullanımı ile neoplastik ve reaktif glia hücresi birbirinden ayrılamaz. Normalde beyaz cevherde bulunan GFAP(+) fibröz astrositler, korteks yerleşimli olan aynı tipteki hücelere oranla daha yoğun olarak bulunurlar. Bu nedenle beyaz cevherin reaktif süreçlerinin değerlendirilmesinde GFAP yarar sağlamaz. GFAP boyanma şiddeti ile astrositik tümör derecelendirmesi arasında ilişki bulunmamaktadır. Astrosit kökenli tümörlerde GFAP ile eş zamanlı olarak vimentin de salgılabılır. GFAP’ın fazla ekspresyonu kronik reaktif gliosis neden olmaktadır. MSS hasarlarından sonra GFAP’ın yararlı ve nöroprotektif etkileri mevcut olup bunun yanı sıra reaktif gliosis yol açması nedeniyle MSS rejenerasyonunu engellediği düşünülmektedir (173).

Beyin iskemisinin ciddi reaktif gliosis tetiklediği bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının da patofizyolojik özelliklerinden biri senil plaklar etrafında reaktif gliosis olmasıdır. Bu nedenle bazı nöropatolojik durumların GFAP regülasyonu, dolayısıyla da reaktif gliosisle ilişkili olduğu düşünülebilir (174).

3.1.11.1. Astrosit ve Tiroid Hormonlarının Astrosit Olgunlaşması ve GFAP Üzerine Etkileri

Astrositler beyin haciminin yaklaşık % 20-50’sini oluştururlar (175). Astrositlerin özelleşmiş formları; serebellar kortekste Bergmann hücresi, retinada Müller hücresi, nörohipofizde pitüisitler ve 3. ventrikülün duvarında tanisitlerdir (176). Astrositler, MSS’de çok önemli fonksiyonlara sahiptirler. Bu hücreler hücre

göçünü etkilerler, matrix proteinlerinin, adhezyon moleküllerinin ve büyüme faktörünün önemli bir kaynağıdır. Nörotransmisyonunda önemli bir rol oynarlar. Extrasellüler ortamın iyonik kompozisyonunu düzenlerler. Kan-beyin bariyerinin fonksiyonuna ve stabilitesine katkı sağlarlar. Sinir hücrelerine metabolik destek sağlarlar ve nörodejeneratif hastalıklar patofizyolojisinde de rolleri vardır (177).

Beyin gelişimi süresince TH'nin etkisi, hücre kültüründe ve konjenital hipotiroidizm modellerinde oldukça yaygın bir şekilde araştırılmıştır (178). İnsanlarda, gebelik boyunca maternal hipotiroidizm ile çocuklarda kognitif ve motor fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki vardır (44). TH'nin maternal eksikliği, nöronal anormallikler oluşmasına sebep olur. Kretinizm olarak adlandırılan bu özel durumda, TH eksikliğinin derecesi ve süresine bağlı olarak birçok nörolojik kusur ve ileri derecede zeka geriliği oluşabilmektedir (1,2, 179). Hipotiroidizm beyin gelişimi boyunca nöronal ve glial hücrelerde eksik olgunlaşma, sinaptik yoğunlukta azalma, myelin bozuklukları ve spesifik hücre miktarının sayısında değişikliklere neden olur (2,179).

TH astrosit olgunlaşmasında ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Bu etkileri; büyüme faktörü sentezi, sekresyonu ve hücre iskelet sistemi ya pılanması üzerine olan etkileri ile yaptığı gösterilmiştir (180,181). T3 tedavisiyle astrositlerdeki bu etkiler doğrulanmıştır (182,183).

Erken hipotiroidizm serebellumun astroglial hücre sayısını etkiler. Son yıllarda yapılan birçok çalışma TH'nin astroglial genlerin oluşumunu (6, 184,185) ve radial glia olgunlaşmasını (186) etkilediğini göstermiştir. TH'nin nöronal proliferasyon ve farklılaşmaya bazı etkileri primer olarak astrositler üzerinden gerçekleşmektedir. Astrosit kültürlerinde TH aktin polimerizasyonunu ve integrin-laminini etkilemektedir (187-189).

MSS'de olgunlaşmamış astrositler genellikle major intermediyer protein olarak vimentin eksprese ederler. Astrositlerin olgunlaşmasıyla, vimentin ve GFAP ekspresyonu arasında bir geçiş olur. GFAP bir astrosit olgunlaşma belirteci olarak kabul edilir (17). Astrositler olgunlaştıkça GFAP ekspresyonu artmaktadır.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi ve Fizyoloji Anabilim Dalı ve Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Laboratuvarlarında yapıldı. Ratlar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada ağırlıkları 210-250 gram arasında olan, 120-150 günlük anne ratlardan her grup için 5'er adet erişkin albino Wistar cinsi dişi rat kullanıldı. Bu ratlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelletler halindeki rat yemleriyle beslendi. Ratlara verilen yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Ratların deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi.

Tablo 2. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşkesi

Yem maddeleri	Yüzdesi (%)
Soya Küspesi	25
Mısır	21
Arpa	14
Buğday	10
Kepek	8
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit içerir.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

4.2. Ratlarda Vajinal Smear Değerlendirilmesi

Smear için puara sabitlenmiş pipete 0,5 ml serum fizyolojik çekildi. Rata karnı üstte başı aşağı meyilli olacak şekilde pozisyon verilerek serum fizyolojik çekilmiş pipetin ucu vajinaya yerleştirilerek puar iki üç kez yavaşça sıkı larak vajinal sekresyon ve hücrelerin pipete alınması sağlandı. Pipetteki sıvıdan bir damla lam üzerine damlatılıp boyanmadan ışık mikroskopunda 10x ve 40x büyütmede incelendi. Mikroskopik incelemede ratların reproduktif sikluslarının hangi safhada oldukları tespit edildi. Diestrus (bazal ve parabazal hücreler), proestrus (çok sayıda intermedier, az sayıda parabazal ve süperfisial hücreler), estrus (karnifiye süperfisial hücre, keratinize hücre) safhaları her rat için ayrı ayrı kaydedildi. Üst üste iki kez normal reproduktif siklus özelliği gösteren ratlar (ortalama 8 -9 gün) üçüncü proestrus safhalarında erkek ratla aynı kafese konuldu. Günlük vajinal smear takibi ne devam edildi. Smear incelemesinde spermatozoit görülen dişi ratlar gebe kabul edilerek smear takibi sonlandırıldı (190).

Gebe kalan ratlar aşağıda gösterildiği şekilde gruplandırılarak çalışmaya başlandı.

4.3. Deneyisel Uygulamalar

Deneyisel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Dene y hayvanlarının bulundukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlıkta takip edildi.

Çalışmada hipotiroidi oluşturulacak üç grup için 5'er adet ($n = 5$) ve kontrol grubu için 5 adet ($n = 5$) olmak üzere toplam 20 adet dişi rat seçildi. Anne adayları ratlar, 2 siklus boyunca vajinal smear ile takip edildi. Ovulatuvar siklusları belirlendi. Siklus bozukluğu göstermeyen ratların ovulasyon zamanları tespit edilerek çiftleştirildi. Vajinal smear'de sperm saptanan ratların gebe olacakları kabul edildi. Birinci gruba gebeliğin birinci trimesteri boyunca, ikinci gruba gebeliğin ikinci trimesteri boyunca, üçüncü gruba gebeliğin üçüncü trimestirinde n doğuma kadar olmak üzere her gruba yedi gün antitiroid tedavi verildi. Kontrol grubu tedavisiz takip edildi.

Hipotiroidi oluşturmak için, annelerin içme sularına 10 mg/kg/gün dozunda propylthiouracil (PTU; Sigma, P 3755) katıldı (191). Kontrol grubuna sadece rat

yemi ve normal musluk suyu verildi. Takiplerde anne ratların ortalama 25cc/gün su tükettikleri görüldü.

Gebeliğin birinci gününde ratlar kontrol ve hipotiroidi oluşturulacak üç grup olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı.

1. Grup = Kontrol grubu.
2. Grup = Hipotiroidi oluşturulan gruplar.
 - a. Gebeliğin birinci trimesterinde hipotiroidi oluşturulan grup.
 - b. Gebeliğin ikinci trimesterinde hipotiroidi oluşturulan grup.
 - c. Gebeliğin üçüncü trimesterinde hipotiroidi oluşturulan grup (yeni doğan).

Deneysel uygulamada, her trimester sonunda anne ratlardan TH düzeylerine bakılmak üzere kan alındı ve derin dondurucuda saklandı. Çalışma için annelerinde 1., 2., 3. trimesterlerde hipotiroidi oluşturulan yavru ratlardan rastgele 15'er adet (n = 15) ve kontrol grubu için 15 adet (n = 15) yavru rat alınarak toplam 4 grup oluşturuldu. Ratlar doğumdan 2,5 ay sonrasına kadar beslendiler. Bu süre sonunda tüm gruplara Morris Water Maze öğrenme testi yapıldı.

4.4. Morris Water Maze Testi (Su tankı testi)

Morris Water Maze Testi sıçan ve farelerde yaygın olarak kullanılan bir öğrenme ve bellek testidir (192). Morris'in su tankı, sirküler bir tank olup, 120 cm çapında galvanizli ve 50 cm yüksekliğindedir. Su tankı 25 cm kadar su ile dolduruldu ve tankın içi siyah renkte boyandı. Suyun 2 cm altına bırakılan 10x10 cm'lik platformun görünmesi engellendi. Suyun ısısı 24 ± 2 C derecede sabit tutuldu. Su günlük değiştirildi. Tankın yerleştirildiği konum ve platformun yeri deney süresince sabit tutuldu. Deneklerin, bulunduğu yerin uzaysal konumunu algılayabilmeleri için görsel bir işaret tank dışına yerleştirildi (visual cues).

Su tankı sanal olarak 4 kısma ayrıldı ve platform bu kadrarlardan birinin ortasına yerleştirildi. Rat diğer 1/4 oranındaki alanlardan birine bırakıldı ve yüzerek 60 sn. içinde platformu bulması beklendi. Platformu bulunca 30 sn. orada dinlenmesine izin verildi, sonra alınıp ayrı bir kafeste 30 sn. bekletildi. Tekrar su tankına bırakılarak aynı işlem her hayvan için 4 kez tekrarlanıp platformu bulma süreleri her rat için ayrı ayrı kaydedildi. 60 sn içinde platformu bulamayan rat alınıp

platforma bırakıldı ve 30 sn dinlenmesine izin verildi. Her hayvan için 5 gün süreyle aynı denemeler yapıp süreler kaydedildi.

Belleğin pekiştirilme işlemini test etmek için, 5 günlük testten 24 saat sonra probe testi yapıldı. Bu testte, platform tanktan alındı ve denekler yüzdürüldü. Deneklerin doğal olarak platformun önceden bulunduğu tankın dörtte birlik kısmında daha çok arama yapması beklenir. Bu süre belleğin pekiştirilmesini ölçer. Deneklerin eski platformun bulunduğu dörtte birlik alanda yüzdükleri süre kaydedildi.

4.5. Hipokampus Örneklerinin Alınması

Deneyssel uygulamalar sonrasında etik kurulun aldığı kararlara uygun olarak dekapite edilen ratların total beyinleri alındı, hacimleri belirlendi ve beynin hipokampus bölgesi ayrılarak kuru buzda hemen donduruldu. Örnekler darası alınmış olan eppendorf tüplere aktarıldı. Ağırlıkları hassas terazide tartularak belirlendi ve analizler yapılınca kadar -70°C 'de saklamaya alındı.

4.6. Hipokampus Örneklerinin SDS-PAGE ile Analizi

Serbest ve serbest olmayan protein örnekleri Laemmli tarafından belirtildiği şekilde hazırlanan SDS-PAGE ile incelendi (193).

Jel oluşturmak için uygun bir pozisyonda tutturulan iki cam arasına yerleştirilmek üzere 10 ml' lik separating jel solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan bu jel solüsyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla belirli kısımlardan sıkıştırılarak kaset haline getirilen iki cam levha arasına aktarıldı. İki cam levha arasına jel ilave edilirken üst kısımda tarak dişlerinin yüksekliği kadar ($\approx 1\text{cm}$) bir boşluk bırakıldı. Hazırlanan kaset şeklindeki bu iki cam levha arasındaki jel yaklaşık olarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek aralarındaki akrilamid monomerlerinin polimerleşmesi sağlandı. Daha sonra iki cam levhanın üst kısmına örnek sayısına uygun sayıda dişe sahip tarak yerleştirildi.

Tarak dişlerinin ara dolgu maddesi olarak ifade edilen stacking jel 10 ml kadar hazırlandı. Hazırlanan bu jel solüsyonu iyice karıştırıldı ve uygun bir otomatik pipet yardımıyla, jel kasetine yerleştirilmiş olan tarak dişleri arasındaki boşluklar a dolduruldu. Bu dolgu iki camın en üst seviyesine kadar tamamlandı. Stacking jel çok çabuk polimerize olduğundan işlemlerin kısa sürede yapılmasına dikkat edildi. 25 -30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek polimerleşme sağlandı. Tarak, polimerleşmesi tamamlanan jelden çıkarıldı. Bu işlem sırasında jel de meydana gelen ve örneklerin

bırakılacağı yuvaların bozulmamasına dikkat edildi. Cam levhalardan oluşan kaset elektroforez tankına yerleştirildi. Protein çözücü sol üsyonu; 0,125 M Tris (pH 6.8), %2'lik SDS, %0.002 oranında Bromofenol mavisi, %20'lik gliserol, %10'luk merkapttoethanol şeklinde hazırlandı. Yaklaşık olarak 150 µl olarak alınan her bir protein örneğine eşit oranda çözücü sol üsyondan ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Tarak dişinin genişliğine bağlı olarak, hazırladığımız karışımdan 10 -20 µl kadar transfer edildi. Tank içerisine yeterli miktarda tank sol üsyonu ilave edildi.

Güç kaynağından önce düşük bir voltajla (150 V) akım elektroforeze verildi. 5-10 dakika sonra voltaj değeri yükseltildi (180 -200 V). Çıplak gözle izlenilebilen mavi boya bandı jelin alt kısmına gelince elektroforez cihazı kapatıldı.

Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra kaseti oluşturan iki cam birbirinden ayrılarak aradaki jel çıkarıldı. Protein bantlarının görünür hale gelebilmesi için bu jel % 1.25'lik Coomassie blue boya ortamına alındı. Burada en az yarım saat , en çok bir gece boyunca oda sıcaklığında bekletildi.

Boya solüsyonundan alınan jel boyayı giderici sol üsyon (destain solüsyon) ortamına alındı. Arasına çalkalanarak protein bantlarının dışındaki boya maddesi uzaklaştırıldı. Boya giderici sol üsyonda 5'er dakika bekletildi ve sol üsyon döküldü. Jel tekrar boya giderici ortama alındı ve bu işlem 2 -3 kez tekrarlandı. Böylece jel üzerinde bulunan protein bantlarının dışındaki boya giderilmiş olundu. Jel üzerinde görünür hale gelen protein bantlarının fotoğrafları bir kamera yardımıyla çekildi.

4.7. Western Blot Yöntemi

Western blot yöntemi; elektroforez işlemiyle poliakrilamid jelde göç ettirilen proteinlerin, nitroselüloz membrana transferi ve membrandaki proteinlerin immünolojik metotlarla gösterilmesidir. Blotlama yapılmadan önce çalışılan örneklerdeki proteinler elektriksel ortamda poliakrilamid jel üzerinde göç ettirilmektedir. Proteinlerin elektroforezleri SDS -PAGE'de gerçekleştirilmektedir (194).

Western blot tekniği, elektroforez işlemini takip eden 4 aşamada gerçekleştirilir. Bunlar; jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana aktarımı (blotlama), spesifik olmayan reaksiyonları engellemek için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle kaplanması (bloklama), özgül antikolarla tepkime ve en son aşamada ise proteinlerin görüntülenme aşamalarıdır (195,196).

Nitroselüloz membrana transfer sırasında jel ile nitroselüloz membran karşı karşıya getirilmekte ve bunlar filtre kağıtları arasına yerleştirilmektedir. Jelin büyüklüğü ile orantılı olarak belirli bir süre elektrik akımı uygulanıp proteinlerin transferi sağlanmaktadır. Nitroselüloz membranın özgül olmayan proteinlerle bloklanmasında albumin tercih edilmektedir (195).

Spesifik antikorlar olarak monoklonal ya da poliklonal antikorlar kullanılabilir. Monoklonal antikorların kullanımı, yalnızca tek bir epitopa özgül olmaları ve çok güçlü immünokimyasal köprüler oluşturmalarından dolayı avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle, monoklonal antikorlar antijene spesifik bir bağlanma gösterir, ancak çalışılan proteinler arasında benzer epitop bölgeleri bulunmakta ise çapraz reaksiyonlar sonucunda yalancı pozitiflikler ortaya çıkabilmektedir. Poliklonal antikorların kullanılması durumunda aynı nedenden dolayı şekillenen yalancı pozitiflik ihtimalinin daha fazla olduğu bilinmektedir (194).

Western blotta monoklonal antikorların kullanımının en önemli dezavantajı, SDS-PAGE ve blotlama esnasında polipeptid yapılarıdaki epitopların ortadan kaldırılmasıdır. Belirlenmeye çalışılan epitopun ortadan kaldırılması durumunda ise monoklonal antikor-epitop bağlanması şekillenemez. Bu nedenden dolayı monoklonal antikor kullanıldığında, poliklonal antikorla çalışılmasına kıyasla, yalancı negatiflik ihtimali artmaktadır (195).

Özgül antikorlarda raportör madde olarak genellikle radyoaktif izotoplar veya enzimler kullanılmaktadır. Enzim olarak alkalen fosfataz ve peroksidaz enzimleri tercih edilmektedir. Bu enzimlerin substratları ve kromojen maddeleri birbirinden farklıdır. Son yıllarda enzimle işaretlemeye, testin duyarlılığını arttırmak amacıyla peroksidazla işaretli avidin biyotin sistemi nin kullanımı yaygınlaşmıştır. Kullanılan kromojenlerin en önemli özelliği çözünmeyen renkli ürünler oluşturmalarıdır (195,196).

4.8. Hipokampus Örneklerinin Western Blot ile Analizi

Hipokampus örneklerinin western blot analizi Baydaş ve arkadaşları tarafından uygulanan metoda göre yapıldı (197).

Jeldeki proteinlerin nitroselüloz membrana aktarımı (blotlama): SDS -PAGE tamamlandıktan sonra poliakrilamid jel blotlanmak üzere alındı. Nitroselüloz membrana transferin gerçekleştirilmesi için poliakrilamid jel ile nitroselüloz

membran (Schleicher and Schuell, Inc., USA) yüzeyleri arasında boşluk kalmayacak biçimde karşı karşıya getirildi ve bunlar filtre kağıtlarıyla sarılmış bir şekilde blotlama düzeneğine yerleştirilerek tampon solüsyonuyla doyuruldu. Soğutulmuş tampon solüsyonuyla doldurulmuş tanka yerleştirilen düzenek için 60 dakika boyunca 150 mA elektrik akımı uygulandı. Bu şekilde proteinlerin transferi sağlanmış oldu.

Spesifik olmayan reaksiyonları engellemek için nitroselüloz membranda protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinlerle kaplanması (bloklama): Blotlama işlemi bittikten sonra petri kutularına alınan nitroselüloz membranlar tampon solüsyonla [$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.025 M), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (0.075 M), NaCl (1.45 M)] çalkalayıcı üzerinde 3 kez 5 dakika olacak şekilde yıkandı. Spesifik olmayan bağlanmalar, 100 mM NaCl, 20 mM Na_2HPO_4 , 20 mM NaH_2PO_4 (pH: 7.2) tamponunda % 1'lik taze sığır serum albumini ile 37 °C'de 90 dakikalık inkübasyonla bloklandı.

Özgül antikörlerle tepkime: Primer antikör olarak poliklonal rabbit anti -rat NCAM ve GFAP antikoru kullanıldı. NCAM ve GFAP primer antikoru % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:2000 oranında hazırlanarak kullanıldı. Nitroselüloz membranlar NCAM ve GFAP antikoru ile +4 °C'de gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Daha sonraki safhada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solüsyonuyla yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra nitroselüloz membranlar % 0.05 oranında Tween-20 bulanan tamponda 1:1000 oranında hazırlanan, peroksidadla konjuge edilmiş goat-anti-rabbit immünoglobulinle 37 °C'de 90 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. Sonraki aşamada nitroselüloz membranlar 5 kez 5 dakika tampon solüsyonuyla yıkandı.

Bantların görüntülenmesi: Bantların görüntülenmesi için 1 M Tris (pH: 7.4) tamponunda % 0.03-0.05 oranında hazırlanmış diaminobenzidin solüsyonu kullanıldı. Diaminobenzidinle reaksiyon sonucu nitroselüloz membranlar üzerindeki bantlar kısa bir süre sonra görünür hale geldi. 5-10 dakikalık bir reaksiyon süresi sonunda diaminobenzidinle renklendirilen bantlar net olarak görüldükten sonra nitroselüloz membranlar iyice yıkandı. Nitroselüloz membranlar iyice kurutulduktan sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Lab. Works 4.0 (Ultra Violet Products Ltd. Combridy, CD 4 1TG UK) software programı kullanılarak analiz edildi.

4.9. Tiroid Hormonlarının Ölçümü

Ependorf tüpleri içinde – 60 °C 'de bekletilen serumlar oda ısısında çözdürüldü. İmmulite 2000 marka ticari kitler kullanılarak immulite 2000 cihazında kemilusens yöntemiyle her üç grubun tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için sT3, sT4, TT3 ve TT4 düzeyleri ölçüldü.

4.10. İstatistik

Elde edilen veriler SPSS-12 bilgisayar paket programına yüklendi. İstatistiksel analizlerde; biyokimyasal ölçümler ve Western blot optik dansite sonuçlarının değerlendirilmesinde varyans analizi kullanıldı. Öğrenme testleri ise tekrarlayan ölçümlerde kullanılan varyans analizi (ANOVAR) ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmada kontrol ve hipotiroidi oluşturulacak anne ratlar 4 alt gruba ayrıldı. 1. trimester hipotiroidi grubunda bir ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grubunda iki anne ratda gebelik oluşmadı. 1. trimester hipotiroidi grubu için bir ve 3. trimester hipotiroidi grubu için iki dişi rat alınarak bunlarda gebelik oluşturuldu. Ratların gebelik dönemlerinde herhangi bir problem oluşmadı ve gebelikleri normal seyretti. Her bir grup 15 adet yavru rattan oluşturuldu ve çalışma yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Yavru sayısı

Grup	Yavru Sayısı
Kontrol	15
1. trimester Hipotiroidi	15
2. trimester Hipotiroidi	15
3. trimester Hipotiroidi (yeni doğan)	15

Çalışma gruplarındaki anne ratların tiroid hormon düzeyleri

Hipotiroidi gruplarındaki anne ratların tiroid fonksiyon testleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma gruplarındaki anne ratların tiroid hormon düzeyleri

Gruplar	sT3 (1.5-4.7 pg/ml)	sT4 (0.9-1.7 ng/dl)	TT3 (84-172 ng/dl)	TT4 (4.5-12.5 µg/dl)
1-Kontrol				
1. Trimester	2.8 ±0.44	1.92±0.11	105.13±0.78	3.04±0.17
2. Trimester	3.32±0.19	1.91 ±0.03	84.4±0.65	3.13±0.2
Yenidoğan	2.63±0.48	2.98 ±0.15	87.5±2.82	4.7 ±0.22
2-Hipotiroidi				
1. Trimester	1.18±0.08*	0.85±0.11**	69.63±5.14 **	1.81±0.08**
2. Trimester	1.13±0.05**	0.91±0.04**	57.23±0.37**	2.44±0.07*
Yenidoğan	1.47 ±0.05*	0.86±0.14***	59.85±2.41**	2.98 ±0.23**

(* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 aynı trimesterdeki kontrol ile kıyaslandığında)

Kontrol ve deneysel hipotiroidi oluşturulan grupların vücut ve total beyin ağırlıkları

Deneysel hipotiroidi oluşturulan gruplardaki yavru ratların ortalama vücut ağırlıkları kontrol grubundaki yavru ratlara göre daha fazlaydı. Deney hayvanlarının ortalama vücut ve total beyin ağırlıkları Tablo 5’de görülmektedir.

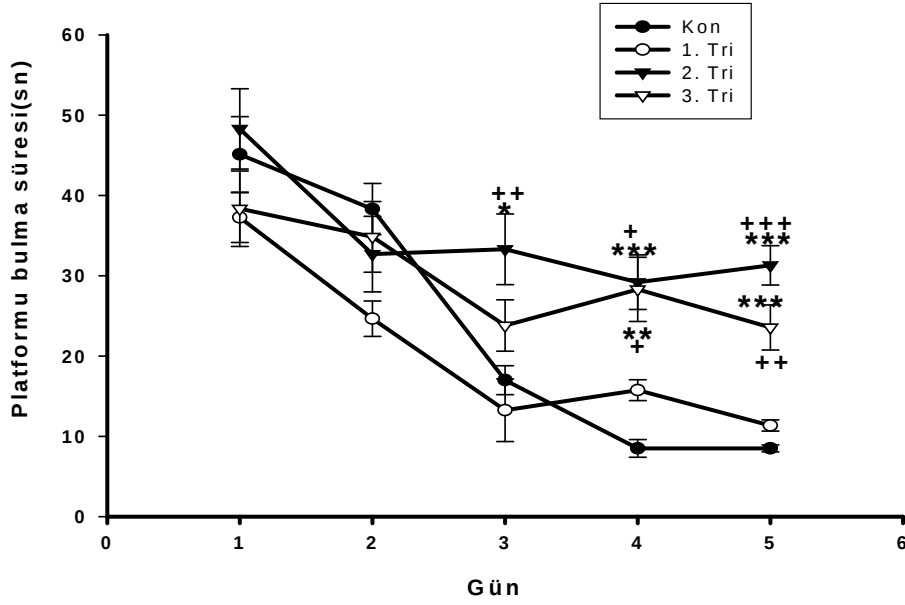
Tablo 5. Kontrol ve deneysel hipotiroidi oluşturulan grupların vücut ve total beyin ağırlıkları

Gruplar	Vücut Ağırlığı (gr)	Total Beyin Ağırlığı (gr)
Kontrol	190±5.4	1.861±0.08
1. Trimester Hipotiroidi	224.7±2.3	1.876±0.07
2. Trimester Hipotiroidi	212.5±4.3	1.886±0.06
3. Trimester Hipotiroidi	222±6.8	1.963±0.18

Morris Water Maze öğrenme testinin sonuçları

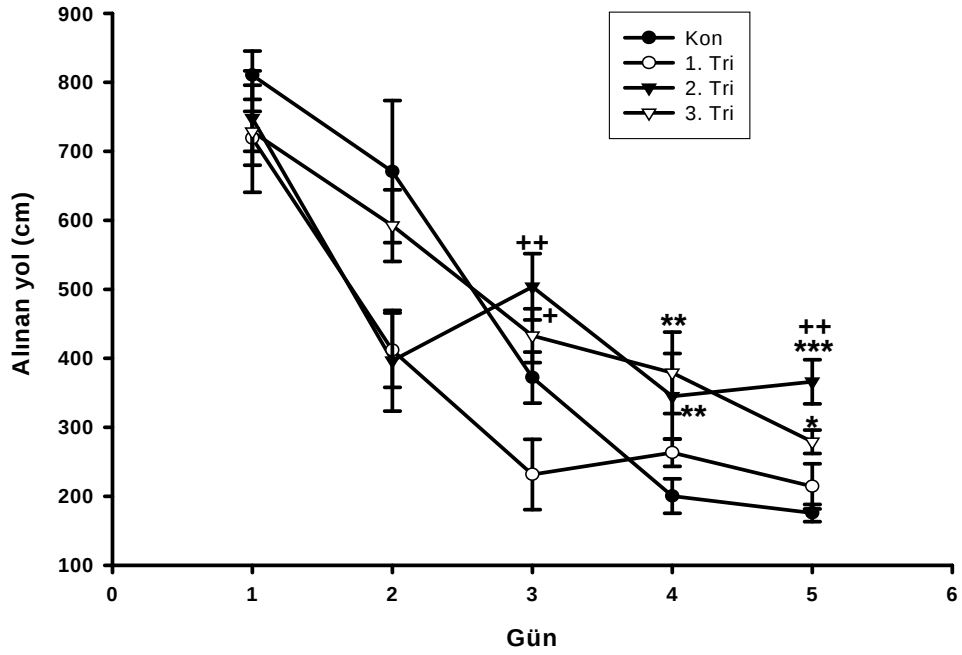
Her dört grupta öğrenme yeteneğinin 1. günden 5. güne doğru giderek arttığı gözlemlendi, ancak bu artış kontrol grubu ve 1. trimester hipotiroidi grubunda 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarına göre daha belirgindi. İlk gün kontrol grubundan bir ve 2. trimester hipotiroidi grubundan iki rat platformu bulamadı.

Gruplar arası platformu bulma sürelerinde anlamlılık ilk olarak 3. günde gözlemlendi. Beşinci günde ortalama platformu bulma sürelerinin kontrol ve 1. trimester hipotiroidi grubunda 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi gruplarına göre oldukça düşük olduğu gözlemlendi. Sürenin kısa olması öğrenmenin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. Morris Water Maze öğrenme testinin sonuçları Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil.3. Water Maze Testi: Her dört gruptaki ratların günlerdeki ortalama platformu bulma süreleri (Ortalama saniye olarak; 3. günde 1. trimester hipotiroidi grubunun 2. trimester hipotiroidi grubuna göre $^{++}p<0,01$ ve kontrol grubunun 2. trimester hipotiroidi grubuna göre $^{*}p<0,05$, 5. günde 1. trimester hipotiroidi grubunun 2. trimester hipotiroidi grubuna göre $^{+++}p<0,001$ ve 3. trimester hipotiroidi grubuna göre $^{++}p<0,01$, kontrol grubunun 2. trimester hipotiroidi grubuna göre $^{***}p<0,001$ ve 3. trimester hipotiroidi grubuna göre $^{***}p<0,001$ anlamlıydı).

Her dört grubun 5 günde aldıkları yollar 1. günden 5. güne doğru azaldı. Alınan yolun azalması deney hayvanlarının platformu daha kısa sürede buldukları dolayısıyla öğrenmenin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. İsta tistiksel olarak anlamlı ilk fark 3. günde görüldü. 5. günde kontrol grubuyla 2. ve 3. trimester hipotiroidi grupları arasında ve 1. trimester hipotiroidi grubu ile 2. trimester hipotiroidi grubu arasında anlamlı fark vardı (Şekil.4).

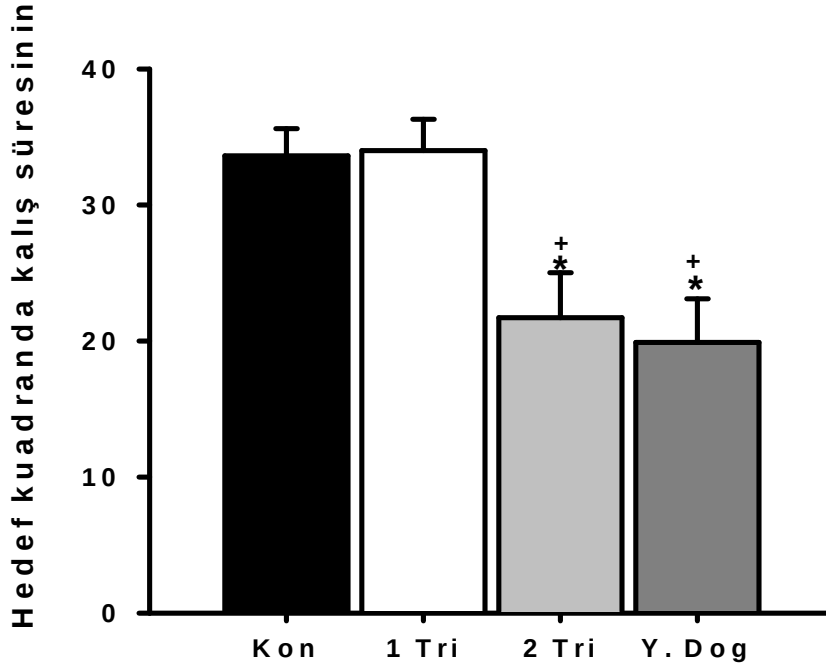


Şekil.4. Her dört gruptaki ratların günlerdeki aldıkları yollar

(Ortalama cm olarak; 5. günde kontrol grubu ile 2. trimester hipotiroidi grubu arasında *** $p < 0,001$ ve 3. trimester hipotiroidi grubu arasında * $p < 0,05$, 1. trimester ile 2. trimester hipotiroidi grupları arasında ++ $p < 0,01$ olmak üzere anlamlı fark vardı).

Her dört grubun probe testteki performansları

Probe test belleğin pekiştirilmesini test eden bir deneydir. Daha önce platformun bulunduğu alanda denegin geçirdiği süre ölçülmektedir. Öğrenmenin pekiştirilmesini ölçen probe testi sonuçlarına göre kontr ol ve 1. trimester hipotiroidi gruplarıyla 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Şekil. 5).



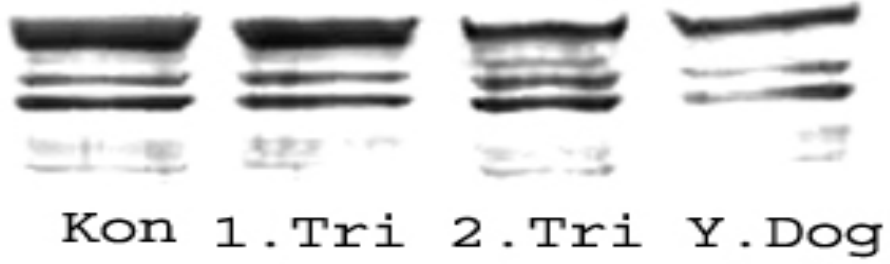
Şekil.5. Her dört grubun probe testte eski platform alanında kalma oranları (Kontrol grubu ile 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında $p < 0,05$, 1. trimester hipotiroidi grubu ile 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında $^+ p < 0,05$ olmak üzere anlamlı fark vardı).

Visuel test

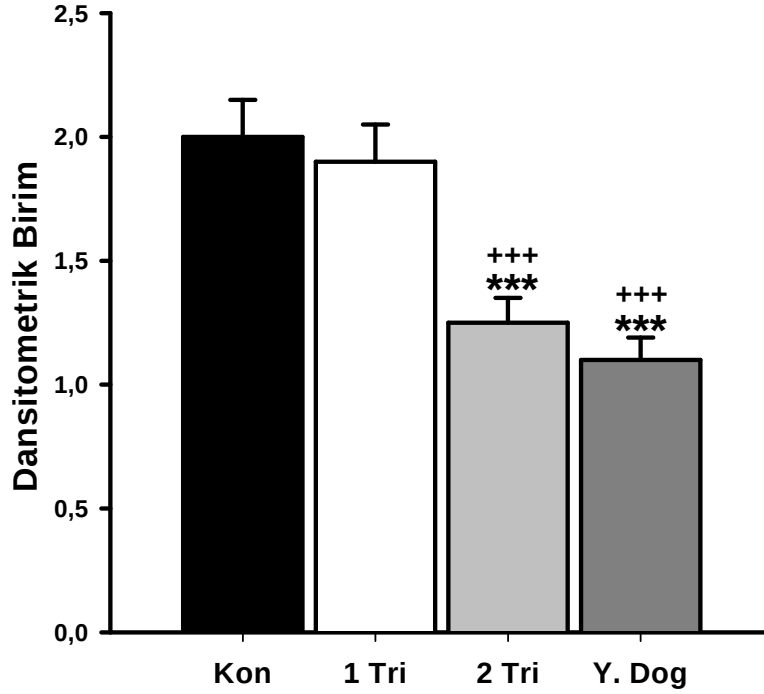
Visuel test görsel, fiziksel veya sensorimotor kusurların olup olmadığını test eden bir deneydir. Platformu görünür hale getirdikten sonra yapılan visuel testte, her dört grubun platformu bulma süreleri arasında önemli bir fark olmadığı görüldü. Kontrol grubu 8.5 sn, 1. trimester 9.2 sn, 2. trimester 11 sn ve 3. trimester 10.8 sn.

Her dört gruptaki ratların hipokampus dokusunda GFAP düzeyleri

Kontrol grubuna göre 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında istatistiki olarak belirgin fark vardı ($^{***} p < 0,001$). Yine 1. trimester hipotiroidi grubuyla 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında istatistiki olarak belirgin fark vardı ($^{+++} p < 0,001$). 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarının hipokampuslarında GFAP düzeyi belirgin olarak azalmıştı. Şekil.6.(A) ve (B)'de hipokampusta GFAP düzeyleri görülmektedir.



Şekil.6.(A). Her dört gruptaki ratların hipokampus dokusunda GFAP molekülünün Western blot yöntemi ile analizi

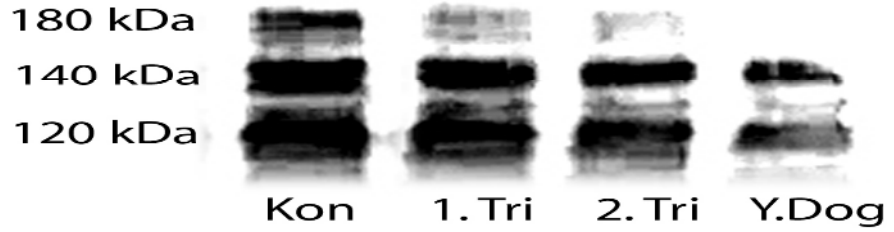


Şekil.6.(B). Her dört gruptaki ratların hipokampus dokusunda GFAP molekülünün Western blot yöntemi ile densitometrik analizi sonucu

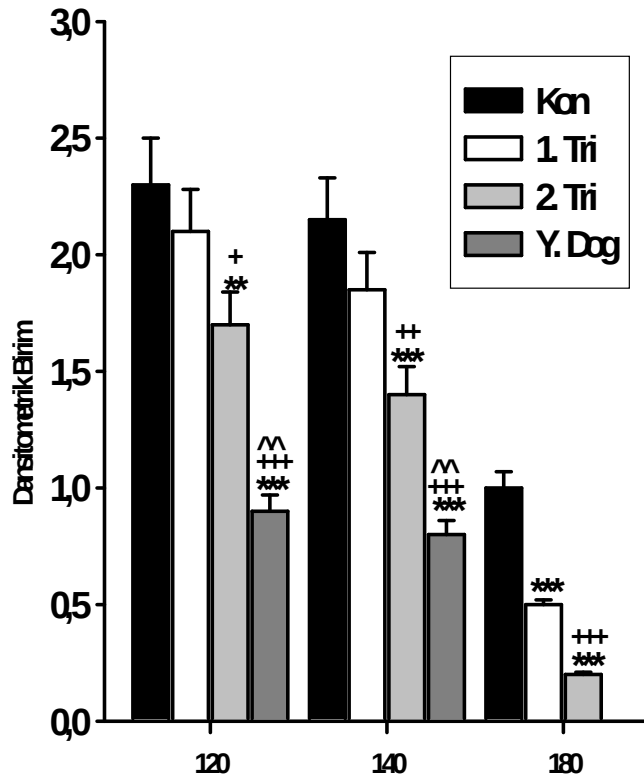
(Kontrol grubunun 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi gruplarına göre *** $p < 0,001$, 1. trimester hipotiroidi grubunun 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi gruplarına göre +++ $p < 0,001$ olarak belirgin anlamlıydı).

Hipokampusta NCAM düzeyleri

Kontrol grubu ile kıyaslandığında her üç hipotiroidi grubunda da NCAM izoformlarının (NCAM120, NCAM140, NCAM180) azalmış olduğu görüldü. Kontrol grubu ile 1. trimester hipotiroidi grubu arasında NCAM120 ve NCAM140 değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yokken, NCAM180 1. trimester hipotiroidi grubunda belirgin olarak azalmıştı. 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi gruplarında her üç NCAM izoformu 1. trimester hipotiroidi grubuna göre azalmıştı. Yine 3. trimester hipotiroidi grubunda NCAM'ın her üç izoformunda 2. trimester hipotiroidi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı azalm a vardı. Şekil.7.(A) ve (B)'de her dört gruptaki ratların hipokampus dokusunda western blot yöntemi ile NCAM molekülünün alt izoformlarının ölçümü görülmektedir.



Şekil.7.(A). Her dört gruptaki ratların hipokampus dokusunda western blot yöntemi ile NCAM molekülünün alt izoformlarının ölçümü



Şekil.7.(B). Hipokampusda NCAM moleküllerinin alt izoformlarının dansitometrik analiz sonucu

(Kontrol grubu ile her üç hipotiroidi grubu karşılaştırıldığında * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, 1. trimester hipotiroidi grubu ile 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları karşılaştırıldığında + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$, 2. trimester hipotiroidi grubu ile 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grubu karşılaştırıldığında ^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$, ^^+ $p < 0,001$).

6. TARTIşMA

Hipotiroidi teşhisi genellikle serumda sT4 ve sT3'ün azalması, TSH'nin artması ve klinik bulgularla konur (26).

Normal beyin gelişiminde TH'nin rolü çok önemlidir (1-4). Ciddi TH eksikliği insanlarda kretinizm denen mental retardasyon ve nörolojik gelişim geriliği ile seyreden bir hastalığa sebep olmaktadır (5). Beyin gelişiminin kritik dönemlerinde TH yokluğu glial hücrelerin ve nöronların maturasyonunda gecikmeye, dentritik çıkıntılarının anormal dağılımına, sinaptik da nsitenin azalmasına, myelinizasyon defektine ve olfaktor bulbus ve hipokampus ta hücrelerin sayı olarak azalmasına neden olmaktadır (6). Hipotiroid beyinde serebellar granül hücrelerinin migrasyonunda gecikme, purkinje hücrelerinin lokalizasyonunda ve dallanmasında azalma ve serebral korteksin normal laminasyonunda değişiklikler meydana gelmektedir (1,7).

Üreme çağındaki kadınlarda, tiroid bezi hastalıkları ile oldukça sık karşılaşılmaktadır. Gebelik tiroid bezi hastalıklarının gidişini etkileyebileceği gibi tiroid hastalıklarının da gebeliğin seyrini, fetüsü ve yenidoğanı etkileyebileceği bilinmektedir (6,7,35).

Hipotiroidik kadınlarda anovulasyon sık görülen bir klinik durumdur. Bu nedenle tedavi edilmemiş hipotiroidik kadınlarda gebeliğin az olduğu düşünölmektedir. Gebe kalan hipotiroidiklerde ise düşük riski çok yüksektir. Tedavi edilmemiş hipotiroidik vakalarda gebelik dönemlerinde; preeklampsi, erken plasenta ayrılması, düşük doğum ağırlığı, düşükler, ölü doğum, prenatal mortalite, konjenital malformasyonlar, postpartum kanama ve fetal distres gibi ciddi problemler görölebilir (40-43).

MSS ile tiroid hormonu ilişkisinin en iyi çalışıldığı model sıça nlardır. Ratların deneysel model olarak en önemli üstünlüğü zamanında doğan çocukların tersine rat yavrularının doğumda MSS'lerinin tiroid bezi gibi tam gelişmemiş ve kısmen immatür olmasıdır. İnsanlarda 3. gebelik döneminin sonlarında gerçekteşen olaylar ratlarda doğum sonrası ilk 2-3 hafta içinde olmaktadır (51).

Ratlarda serebral nörogenesis ve migrasyonun TH'ye bağlı olan kısmının önemli bir bölümü maternal TH'nin etkisiyle gerçekteşir. Çünkü ratlarda tiroid fonksiyonları doğumun sadece 4 gün öncesinde başlar. Diğer taraftan, insanda birinci trimesterin sonunda nöronal farklılaşma ve sinaptogenesis gerçekteşir ve ratlarda çok daha geç olan miyelinogenesis de doğumda iyice ilerlemiştir (51).

TH bağımlı MSS gelişiminin başlama zamanı tam olarak belirlene memekle beraber, nöroeneziste kritik bir süre vardır. Hipotiroidinin tedavisinin bu süreden sonra beyin fonksiyonlarını normale döndürmesi beklenemez. Bu süre ratlarda gebeliğin 18-19. günlerindedir, ancak 14-16. günlerinde de görülebilir (1,52,53).

Annedeki tiroid hormonlarının plasentadan geçerek fetüsün dolaşımına girdiği açıkça ortaya konulmuştur. Vulsma ve ark. (19 8) doğumda tiroid hormonu eksikliği olan fetüslerde dolaşımdaki tiroid hormonu konsantrasyonlarının, normal bebeklerdekinin yaklaşık % 25-50'si kadar olduğunu bildirmiştir. Bu konsantrasyonlar, doğumda konjenital hipotiroidizmin fenotipik ekspresyonunu önlemek ve fetüsün beyin gelişimini bir ölçüde korumak için yeterli görülmektedir (199). Tiroid disfonksiyonu olan gebe kadınlarda azalmış sT4 düzeyleri fetüsün nörolojik gelişimi için çok önemli rol oynamaktadır. Özellikle de fetusun tiroid hormonu yapamadığı gebeliğin 16-20. haftasından önce bu eksikliğin olması ciddi nörolojik gelişim yetersizliği ile ilişkilidir. Benzer şekilde hayvan ve in san çalışmaları yetersiz maternal tiroid fonksiyonunun fetal mental ve motor gelişim yetersizliği ile birlikte olduğunu göstermiştir (200,201).

Teşhis ve tedavinin gecikmesi sonucu entellektüel kusurlar ağır olmaktadır. Bir metaanalizde 651 KH'li infantın ortalama IQ'larının 76 olduğu bulunmuştur (56). KH'li infantların doğumda ilk 3 ayda teşhis konanların % 78'inde, 3 -6 ay arasında teşhis konanların % 19'unda IQ 85 ve üzeri, 7 aydan sonra teşhis konanlarda ise hepsinin IQ'su 85'in altında bulunmuştur (56, 57).

Haddow ve ark (44) hamileliğin ilk trimesterinde maternal hipotiroidisi olan 7-9 yaş arası çocukların IQ'larında 4 puanlık bir düşüklük olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer olarak Pop ve ark, gebeliğinin 12. haftasında serum sT4 konsantrasyonları düşük olan 220 annenin bebeklerini incelemiş ve bu bebeklerin 10 aylıkken Bayley'in bebek gelişimi ölçeklerindeki psikomotor gelişim ende ksinde % 10'luk düzeyde veya % 10'luk düzeyin altında puan aldığı nı tespit etmişlerdir (73).

Bir başka çalışmada, gebelik sırasında serum TSH konsantrasyonları % 98'in üzerinde olan 62 kadının çocukları, 124 eşleştirilmiş kontrolle karşılaştırılmıştır. Anneleri hipotiroidik olan çocuklar, kontrollere kıyasla, 15 nöropsikolojik testin hepsinde daha kötü performans göstermişler ve çocuklar için olan Wechsler zekâ ölçeğinde, ortalama zeka katsayısı puanları 4 puan daha düşük bulunmuştur (44). Bu çalışmada biyokimyasal hipotiroidili 62 kadından 48'i, gebelikte klinik olarak

normal TH düzeylerine sahip oldukları için tedavi görme mişlerdir; bu alt gruptaki kadınların çocukları daha da kötü bir performans göstermişlerdir ve zekâ katsayıları, kontrollerden ortalama 7 puan daha düşük çıkmıştır. Bu çocukların % 19'u 85 ya da altında puan almıştır. İlginçtir, tedavi edilmiş ve tanı almış tedavi edilmemiş kadınların, gebelik sırasındaki serum toplam T4 ve serbest T4 konsantrasyonları benzerdir. Bu çalışma, kadınlardaki subklinik hipotiroidizmin bebeklerinde nöropsikolojik kusurlarla sonuçlanabileceğini ve tiroksin takviyesinin, takviye yetersiz olduğunda bile, sonucu iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır (44).

Gebe kadınlarda subklinik hipotiroidi sıklığının % 2-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (38,202). Orta derecede anne TH eksikliğinin embriyofetal beyin gelişimi üzerine zararlı etkilerinin olacağı bilinmektedir. Casey ve ark. (203) 17298 gebede yaptıkları taramada 404 gebe de subklinik hipotiroidi olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada erken doğum riskinin normal gebelerden iki kat daha fazla olduğu (gebeliğin 34. haftasından önce doğum), erken plesanta ayrılması riskinin 3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

KH doğumda tiroid fonksiyon testi (TFT) taraması yapılarak erken teşhis ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Konjenital hipotiroidili insanlarda yapılan çalışmaların hemen hepsi bütün infantlarda doğum sonrası birkaç hafta içinde yeterli sürede ve dozda levotiroksin tedavisiyle normal veya normale yakın düzeyde entellektüel gelişim sağlanabileceğini göstermiştir (52,58-61). Çok sayıda belirtilen çalışmalar maternal TH'nin, erken gebelik döneminde fetal tiroid bezi gelişimi başlamadan önce, MSS gelişiminde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (62,63).

Hipotiroidizmli ratlarda serebral kortekste nöropil ve serebellar Purkinje hücrelerinin gelişiminde gecikme görülür. Nöron cisimleri daha küçük ve daha sıkışiktır, dendrit dikenlerinin dağılımı değişir, hücre çoğalması ve göçü gecikir (204). Serebral korteks, görsel ve işitsel korteks, hipokampus ve serebellumda, yani sinir gelişiminde gözlemlenen gecikmeyle ilgili b ölgelerde, miyelinasyon eksikliği görülmüştür (205,206). Ratlardaki tüm bu etkiler, tiroid hormonu takviyesiyle geri döndürülebilir, ancak bunun için tiroid hormonu takviyesine rahim dışındaki hayatın ikinci haftasının bitiminden önce başlanması gerekir. TH replasmanında ne kadar geç kalınırsa, düzelme şansı da o kadar azalır (207).

Hem maternal hem de fetal tiroid fonksiyonlarının yetersiz olmasından dolayı endemik kretinizm, insan MSS’de TH ilişkili olayları değerlendirmek için önemli bir klinik model oluşturmuş ve TH eksikliğine bağlı olarak görülen özel bir nörolojik sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu sendromun esas özellikleri mental bozukluk, piramidal kanal bozukluğu, sağırılık-mutizm, spastik dipleji veya quadripleji ile seyreden ekstrapiramidal disfonksiyon ile tipik yürüyüş bozukluğudur (64, 65). DeLong (5) bu sistemlerde hasarın başlangıcının gebeliğin 14. haftasına ait olduğunu ve üçüncü trimestere kadar kalıcı olduğunu belirtmiştir. Bu bulgularla Pharoah ve arkadaşlarının daha önceki bulguları arasında benzerlik vardır. Hamileliğin ikinci trimesterinden önce iyotlanmış yağın verilmesiyle kretinizmin nörolojik bulgularının ortaya çıkışının önlenebileceğini göstermiştir (66). Bizim çalışmamızın sonuçları da DeLong ve Pharoah’ın sonuçlarına benzerdi. Gebeliğin 1. trimesterinde hipotiroidi oluşturulan grupta MSS maturasyonu, öğrenme ve hafıza performansı gibi parametreler 2. ve 3. trimester’de hipotiroidi oluşturulan deney gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi idi ve kontrol grubu değerlerine yakındı. Yine Liu ve ark (74) bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olarak ikinci trimesterde hipotiroidisi düzeltilmiş hipotiroidili annelerin çocuklarında herhangi bir IQ bozukluğu olmadığını belirtmişlerdir.

Sadece maternal hipotiroidizmin zayıf etkisi ile iyot yetmezliğine bağlı maternal-fetal yetmezlik kombinasyonu sonucu meydana gelen hipotiroidi komplikasyonları arasında fark oldukça belirgindir. Böylece iyotun ikinci trimesterden önce verilmediği durumda meydana gelen etki erken dönemde zayıf bir etki oluştururken TH bağımlı beyin gelişiminin çoğunun gebeliğin sonraki dönemlerinde meydana geldiğine işaret etmektedir. Gebelik döneminde hipotiroidi insidansı iyot eksikliği olan popülasyonda iyot eksikliği olmayanlara göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bu da bazı otoritelerin bütün gebelerde özellikle birinci trimesterden önce rutin TH taraması yapılmasını önermelerine dayanak oluşturmaktadır (75,76). Bizim çalışma sonuçlarımızda da TH bağımlı beyin gelişiminin gebeliğin 1. trimesterden sonraki dönemlerde daha fazla olduğu, 2. ve 3. trimester’de hipotiroidi oluşturulan deney gruplarında beyin gelişimindeki olumsuz etkilenmenin kontrol ve 1. trimester hipotiroidi gruplarına göre anlamlı olarak daha kötü olduğunu gözledik.

TH’nin astrosit olgunlaşma ve farklılaşmasında; büyüme faktörü sentezi, sekresyonu ve hücre iskelet sistemi yapılanması nı etkilediği gösterilmiştir (180,181).

GFAP esas olarak astrositlerden eksprese edilen bir intermediyer filamandır. Ratlarda yapılan çalışmalarda astrositik inter mediyer filamanların reaktif gliozisde çok önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (171). GFAP insan fetal beyinde en erken 9. gebelik haftasında oluşur (208). MSS'de astrositlerin olgunlaşmasıyla, vimentin ve GFAP ekspresyonu arasında bir geçiş olur. GFAP bir astrosit olgunlaşma belirteci olarak kabul edilir ve astrositler olgunlaştıkça GFAP ekspresyonu artmaktadır (17).

TH'lerin nöronal proliferasyon ve farklılaşmaya etkileri primer olarak astrositler üzerinden gerçekleşmektedir. Astrositlerin hücre göçü, matrix proteinleri, adhezyon molekülleri ve büyüme faktörleri üzerine olan etkileri, onların beyin gelişimi ve nöronal faaliyetlerin yerine getirilmesinde sahip olduğu önemli rolü açıklamaktadır (177). Büyüme faktörü sentez ve sekresyonuna etkisinin yanında hücre iskelet yapılıması üzerine olan etkisi aracılığıyla TH astrosit proliferasyonu, olgunlaşma ve farklılaşmasını düzenler (180,181).

Sampson ve ark (209) maternal hipotiroidinin fetal beyin gelişimi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Normal dişi ratlar ile parsiyel tiroidektomi yapılarak TH seviyesi % 25'e kadar azaltılan hipotiroidik dişi ratlar, erkek ratlar ile çiftleştirilmiştir. Gebeliğin 16., 19. ve 21. gününde fetüs beyinde GFAP düzeyine bakmışlar ve her iki grupta da gebeliğin 16. gününde GFAP tespit edilemezken, 19. günde eşit düzeyde GFAP olduğunu tespit etmişlerdir. Maternal hipotiroidi oluşturulan gruptaki ratların gebeliğin 21. gününde GFAP seviyelerini normal gruptaki ratlara göre % 44 daha az olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca gebeliğin 19. ve 21. günleri arasında normal grupta GFAP seviyesinde 5 kat artış olurken maternal hipotiroidi oluşturulan grupta 3 kat artış olduğunu gözlemişlerdir.

Yine Gencer (210) gebeliğin 10., 15. gün ve yeni doğan dönemlerinde oluşturulan deneysel hipotiroidinin fetal beyinde GFAP düzeylerine etkisini araştırmış ve kontrol grubuna göre 10., 15. gün ve yeni doğan dönemlerinde GFAP seviyelerinde sırasıyla % 38, % 42 ve % 78 oranında azalma tespit etmiştir.

Bizim çalışmamızda da gebelik trimesterlerinde deneysel hipotiroidi oluşturulan rat yavrularının erişkin dönemde beyinlerinde GFAP seviyelerinde kontrol grubuna göre sırasıyla % 5, % 38 ve % 45 oranında bir azalma olmuştur. 1. trimester hipotiroidi grubuyla kontrol grubu arasında istatistiki olarak fark yoktu, buna karşın kontrol grubuyla 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında istatistiki olarak belirgin fark vardı (*** p<0,001). 1. trimester hipotiroidi

grubuyla 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi grupları arasında istatistiki olarak belirgin fark vardı ($^{+++}p<0,001$). Her iki çalışmada da (209, 210) gebeliğin son döneminde deneysel hipotiroidinin beyinde GFAP düzeylerini daha çok azalttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 1. trimesterde etkilenmenin daha az olması nın sebebi astrosit olgunlaşma ve proliferasyonunun gebeliğin sonraki dönemlerinde daha fazla olması ve hipotiroidik sürenin (7 gün) daha kısa olmasıyla açıklanabilir.

Li ve ark (211) yaptıkları çalışmada doğum sonrası dönemde TH'lerin rat sinir sistemi gelişimine etkisini araştırmışlardır. Doğum sonrası dönemde de ratlarda astrosit olgunlaşması devam etmektedir. Birinci gruba (n=4) gebeliğin 16. gününden başlayarak doğum sonrası 21. güne kadar PTU vermişlerdir. Diğer gruba (n=6) yine gebeliğin 16. gününden itibaren doğuma kadar PTU verilmiş, doğum sonrasında ise bu gruptaki rat yavrularına ciltaltı T4 tedavisi başlanmış ve doğum sonrası 6.,10., 12., 15. ve 21. günlerde fetal beyinde GFAP düzeylerine bakmışlardır. T4 tedavisi almayan grupta serebellar GFAP düzeyleri doğum sonrası 6. ve 10. günler arasında azalma ve takiben 15. güne kadar artış tespit etmişlerdir. Diğer taraftan T4 tedavisi uygulanan grupta serebellumda GFAP'ın normal ötiroid ratlara benzer şekilde ekspresyonu devam etmiş ve postnatal 6. il e 12. gün arasında % 357.5'lik artıştan sonra azaldığı gözlenmiştir. Aktif astrosit proliferasyon dönemi olan doğum sonrası 10. günde PTU uygulanan grupta T4 uygulanan gruba göre % 64 gibi önemli oranda azalma tespit edilmiştir.

Doğum sonrası astrosit proliferasyonu devam ettiği için 10. ve 15. günlerde GFAP seviyesi pik yapar. Daha sonra 21. güne kadar azalmaktadır (212,213). Li ve ark (102) yaptıkları çalışmada T4 tedavisi başlanan grupta ötiroidik ratlara benzer şekilde GFAP pikinin olduğunu tespit etmişlerdir. Doğum sonrası PTU devam edilen grupta ise astrosit proliferasyonunun pik yaptığı günlerde GFAP seviyesinin önemli derecede azaldığını izlemişler ve PTU'nun astrosit proliferasyonu ve olgunlaşmasını geciktirdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada, ratlarda GFAP seviyelerine bakılan günlerde TH seviyelerine bakılmamış olup, hipotiroidi ile GFAP seviyeleri arasında nasıl bir ilişki olduğu konusunda bir yorum yapılmamıştır. Biz de çalışmamızda Li ve ark'nın yaptıkları çalışmaya benzer olarak PTU 'nun astrosit olgunlaşma belirteci olan GFAP üzerine en fazla 3. trimester'de olmak üzere olumsuz etkisi olduğunu gözledik.

PTU'nun oluşturduğu maternal hipotiroidiye bağılı olarak fetal beyinde astrosit çoğalması, olgunlaşması ve farklılaşması bozulmaktadır. Maternal hipotiroidizmin MSS'de oluşturduğu ağır klinik tablo astrositlerin MSS gelişimi sürecinde ve organizasyonunda sahip olduğu önemli rol ile açıklanabilir. Gerçekten de çalışmamızda olgun astrositlerden eksprese edilen GFAP'ın miktarı PTU ile maternal hipotiroidi oluşturulan 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarında daha belirgin olmak üzere her üç grupta da kontrol grubuna göre azalmıştı.

Hipokampusun önemli görevlerinden birisi, primer belleğin (kısa süreli bellek) sekonder belleğe (uzun süreli, sabit bellek) çevrilmesine neden olan yapılanmayı sağlamasıdır. Bazı bilgileri kalıcı deponun yer aldığı uzun süreli belleğin depo alanlarına taşır. Mekanizması tam olarak bilinmese de hipokampus olmadan uzun süreli belleğin pekiştirilmesi mümkün olmamaktadır. Ayrıca sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp gelişmektedir (168,214).

Öğrenme ve hafızanın oluşumunda temel mekanizma olan sinaptik plastisite oluşumuna NCAM moleküllerinin aracılık ettiği bilinmektedir (146). NCAM molekülleri beyin gelişimi sırasında MSS'nin yapısal organizasyonlarına katkıda bulunduğu gibi, beyinde tahrip olmuş sinaptik modifikasyonların düzeltilmesine de yardımcı olmaktadır. NCAM'ın uzun dönem hafızanın oluşmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. NCAM antikorlarının intraventriküler enjeksiyonunun ratlarda, enjeksiyondan 6-8 saat sonra öğrenme ve uzun dönem hafızaya zarar verdiği, pasif sakınma cevabı testi ile gösterilmiştir (120). NCAM'dan yoksun bırakılmış knock-out farelerde uzaysal öğrenme ve bulma yeteneğinin bozulduğu, Morris water maze testinde geri kalma olduğu tespit edilmiştir (144). Tüm bu bulgular bize NCAM'ın beyin gelişimi ve sinaptik plastisitede önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Alveroz-Dolado ve ark (6) hipotiroidinin hücre adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun myelinizasyonun belki de hücre migrasyonunun bozulması veya gecikmesine sebep olabileceğini bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda (6, 146) TH'nin NCAM izoformları üzerine inhibitör etki oluşturduğunun gösterilmesine rağmen bizim çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında her üç hipotiroidi grubunda da NCAM izoformlarının (NCAM120, NCAM140, NCAM180) azalmış olduğu görüldü. Kontrol grubu ile 1. trimester

hipotiroidi grubu arasında NCAM120 ve NCAM140 değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yokken, NCAM180 kontrole göre 1. trimester hipotiroidi grubunda belirgin olarak azalmıştı. 2. ve 3. trimester (yeni doğan) hipotiroidi gruplarında her üç NCAM izoformu 1. trimester hipotiroidi grubuna göre azalmıştı. Yine 3. trimester hipotiroidi grubunda NCAM'ın her üç izoformunda 2. trimester hipotiroidi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı azalma vardı. 3. trimester hipotiroidi grubunda NCAM180 ölçülemeyecek kadar düşüktü. Değişik hipotiroidi dönemlerinin hepsinde NCAM izoformlarından NCAM180'deki azalma en belirgin olanıydı. Maternal hipotiroidizmin öğrenme yeteneğini ve hafızada tutmayı (Morris Water Maze ğrenme testinde) genç bireylerde anlamlı derecede düşürdüğünü gözledik. Bu azalma NCAM düzeylerindeki azalmaya paralel olarak 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarında 1. trimester hipotiroidi ve kontrol grubuna göre daha belirgindi. Belleğin pekiştirilmesini ölçen probe test' te kontrol grubuna göre 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarının platformun bulunduğu alandaki yüzme süreleri daha kısaydı (* $p < 0,05$). Yine 1. trimester hipotiroidi grubuna göre 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarının platformun bulunduğu alandaki yüzme süreleri daha kısa idi ($^+p < 0,05$).

Bir bütün olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızın sonuçları; maternal TH yetersizliğinin astrosit proliferasyonu ve olgunlaşmasını önlediğini, öğrenme ve hafızayı pekiştirme fonksiyonlarında yetersizliğe neden olduğunu göstermektedir. Hem NCAM hemde GFAP seviyelerinde 2. ve 3. trimester hipotiroidi gruplarında kontrol ve 1. trimester hipotiroidi gruplarına göre belirgin azalma tespit ettik. Maternal hipotiroidinin beyin gelişimi üzerine olan olumsuz etkileri 1. trimester hipotiroidi grubunda belirgin olarak daha az idi.

Sonuç olarak annede mevcut olacak bir TH yetersizliğinin yavruların beyin gelişimini ciddi bir şekilde etkileyeceği açıktır. Bu etkilenmenin 1. trimesterde en az olması nedeniyle gebeliği kesinleşen veya gebelik düşünen annelerin TH yetersizliği yönünden gebelik öncesi veya en azından 1. trimester sonuna değerlendirilmesi gerekir. TH yetersizliği durumunda replasman tedavisi yapılması yavruların sağlığı açısından son derece önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Porterfield S, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. Current perspectives. *Endocr Rev* 1993;14:94–106.
2. Dussault JH, Ruel J. Thyroid hormones and brain development. *Annu Rev Physiol* 1987;49:321–334.
3. Oppenheimer J, Schwartz H. Molecular basis of thyroid hormone -dependent brain development. *Endocr Rev* 1997;18:462–475.
4. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol* 2000;165:1-8.
5. DeLong G. The effect of iodine deficiency on neuromuscular development. *IDD Newsl* 1990;6:1–9.
6. Alvarez-Dolado M, Cuadrado A, Navarro-Yubero C, Sonderegger P, Furley AJ, Bernal J, Munoz A. Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing. *Mol Cell Neurosci* 2000;16:499-514.
7. Legrand J. Effects of thyroid hormones on central nervous system. In *Neurobehavioural Teratology*. Yanai J (Editor). Elsevier, Amsterdam 1984:331 –363.
8. Bernal J, Guadano A. Thyroid hormone and the development of the brain. *Curr Opin Endocrinol* 1998;5:296–302.
9. Iglesias T, Caubin J, Stunnenberg H, Zaballos A, Bernal J and Munoz A. Thyroid hormone-dependent transcriptional repression of neural cell adhesion molecule during brain maturation. *EMBO J.* 1996;15:4307 –4316.
10. Alvarez-Dolado M, Gonzalez-Sancho J, Bernal J, and Munoz A. Developmental expression of tenascin-C is altered by hypothyroidism in the rat brain. *Neuroscience* 1998;84:309–322.
11. Alvarez-Dolado M, Ruiz M, Del Rio JA, Alcantara S, Burgaya F, Sheldon M. et al. Thyroid hormone regulates reelin and dab1 expression during brain development. *J Neurosci* 1999;19:6979–6993.
12. Bastmeyer M, Schlosshauer B and Stuermer CA. The spatiotemporal distribution of N-CAM in the retinotectal pathway of adult goldfish detected by the monoclonal antibody D3. *Development* 1990;108:299–311.
13. Bernhardt RR, Tongiorgi E, Anzini P and Schachner M. Increased expression of specific recognition molecules by retinal ganglion cells and by optic pathway glia accompanies the successful regeneration of retinal axons in adult zebrafish. *Journal of Comparative Neurology* 1996;376:253–264.
14. Le Gall La Salle G, Rougon G and Valin A. The embryonic form of neural cell surface molecule (E-NCAM) in the rat hippocampus and its reexpression on glial

- cells following kainic acid-induced status epilepticus. *J of Neuroscience* 1992; 12:872–882.
15. McCall MA, Gregg RG, Behringer RR, Brenner M, Delaney CL, Galbreath EJ, et al. Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (Gfap) alters neuronal physiology. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:6361 -6366.
 16. Dahl D. The vimentin-GFA protein transition in rat neuroglia cytoskeleton occurs at the time of myelination. *J Neurosci Res* 1981;6:741 -748.
 17. Gomes FC, Paulin D, Moura Neto V. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:619-631.
 18. Gould E, Woolley CS, McEwen BS. The hippocampal formation: Morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:67 – 84.
 19. Madeira MD, Sousa N, Lima–Andrade MT, Calheiros F. Cadete–Leite, A.; Paula–Barbosa, M. M. Selective vulnerability of the hippocampal pyramidal neurons to hypothyroidism in male and female rats. *J Comp Neurol* 1992;322:501–518.
 20. Costa A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G et al: Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest* 1991;14:559-568.
 21. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid -stimulating hormone in the fetus. *N Eng J Med* 1991;324:532-536.
 22. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM: Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992;2:207-217.
 23. Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983;4:131 -49.
 24. Koloğlu S, Erdoğan G. Genel Görüş ve bilgiler. Gürbüz Erdoğan (Editör). *Endokrinoloji (Temel ve Klinik)*, 2. baskı, Ankara, MN Medikal & Nobel, 2005.
 25. Maurice F. Scanlon. Thyrotropin-Releasing Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone. Leslie J. DeGroot, J. Larry Jameson (Editors). *Endocrinology*. 4. baskı. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2001.
 26. Ünal H. Hipotiroidizm. Ünal G (editör). *Tiroid Hastalıkları* . İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları İstanbul 2000;207 -220.
 27. Alagül MF. Tiroid Hastalıkları. Sencer E (editör). *Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi 2001;93 -157.
 28. Ata ME. *Tiroid Hastalıkları ve Nöropsikiyatrik Açılımları*. Melisa Matbaacılık İstanbul 1999;31-223.

29. Güllü S. Hipotiroidizm. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. Baskı Güneş Kitabevi Ankara 2003; Cilt 2:2183 -2192.
30. Utiger RD. The Thyroid; physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. Feling P, Baxter JD, Frohman LA, (editors). Endocrinology and metabolism. Third edition 1995;435-519.
31. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. Am J Med 1996;100:217-223.
32. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. Arch Intern Med 1997;157:1065-1068.
33. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi. GATA Basımevi 2003;1 -148.
34. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji El Kitabı. 2. Baskı, İzmir. Meta Basım, 2001;145-259.
35. Nuri Çakır. Gebelik ve tiroid hastalıkları. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2003;7:53-57.
36. Fukushi M, Honma K, Fujita K. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:2016.
37. Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steiteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:276-287.
38. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol 1991;35:41 - 46.
39. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. N Engl J Med 1999;341:601-602.
40. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;40:65-80.
41. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1988;72:108-112.
42. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2349 -2353.
43. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;42:353 - 358.
44. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549 -555.
45. Klein RZ, Mitchell ML. Maternal hypothyroidism and child development. Horm Res 1999;52:55-59.

46. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282-288.
47. Lazzaro D, Price M, De Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF -1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991;113:1093-1104.
48. Plachov D, Chowdhury K, Walther C, Simon D, Guenet JL, Gruss P. Pax8, a murine paired box gene expressed in the developing excretory system and thyroid gland. *Development*. 1990;110:643-651.
49. Kimura S. Thyroid-specific enhancer-binding protein. Role in thyroid function and organogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:247-252.
50. Rodriguez M, Santisteban P, Acebron A, Hernandez LC, Del Valle M, Jolin T. Expression of thyroglobulin gene in maternal and fetal thyroid in rats. *Endocrinology* 1992;131:415-422.
51. Anderson GW, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid* 2003;13:1039-1056.
52. Hebert R, Langlois JM, Dussault JH. Permanent defects in rat peripheral auditory function following perinatal hypothyroidism: determination of a critical period. *Brain Res* 1985;355:161-170.
53. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003;111:1073-1082.
54. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984;289:1171-1175.
55. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark: incidence, types of thyroid disorders and age at onset of therapy in children: 1970-1975. *Arch Dis Child* 1981;56:134-136.
56. Klein R. History of congenital hypothyroidism. Burrow GN, Dussault JH (editors). *In Neonatal Thyroid Screening*. New York: Raven Press, 1980;51-59.
57. Klein RZ, Mitchell ML. Neonatal screening for hypothyroidism. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, 7th ed. Philadelphia: Lipponcott -Raven 1996;984-988.
58. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997;48:51-61.
59. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999;9:79-84.

60. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer - Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292 -297.
61. Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:45 -52.
62. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Clinical Perspective: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975 -3987.
63. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, Morreale de Escobar. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1768-1777.
64. Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF. The neurology of endemic cretinism. A study of two epidemics. *Brain* 1991;114:825 -841.
65. Boyages SC, Halpern JP: Endemic cretinism: toward a unifying hypothesis. *Thyroid* 1993;3:59-69.
66. Pharoah POD, Connolly KJ, Ekins RP, Harding AG. Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive and motor performance of the children. *Clin Endocrinol* 1984;21:265-270.
67. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992;121:581-584.
68. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long -term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996;128:776-783.
69. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neurootological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1996;74:215-218.
70. De Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit -1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3127 -3130.
71. Matsuura N, Konishi J. Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis--a nationwide study of twenty-three cases. The Transient Hypothyroidism Study Group. *Endocrinol Jpn* 1990;37:369 -379.
72. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991;21:227 -239.

73. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:149 - 155.
74. Liu H, Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Takebe K, Ito K. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of progeny. *Arch Intern Med* 1994;154:785-787.
75. Pop VJ, van Baar AL, Vulsma T. Should all pregnant women be screened for hypothyroidism? *Lancet* 1999;354:1224-1225.
76. Brown RS, LaFranchi SH. The American Thyroid Association Public Health Committee Statement. Haddow Study of Maternal Hypothyroidism during pregnancy and subsequent childhood neuropsychological development. *Thyroid* 1999;9:971.
77. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005;71:95 -122.
78. Sutcliffe JG. The genes for myelin revisited. *Trends Genet* 1988;4:211–213.
79. Ibarrola N, and Rodriguez Pena A. Hypothyroidism coordinately and transiently affects myelin protein gene expression in most rat brain regions during postnatal development. *Brain Res.* 1997;752:285–293.
80. Schoonover CM, Seibel MM, Jolson DM, Stack MJ, Rahman, RJ, Mariash CN, Anderson GW. Thyroid hormone regulates oligodendrocyte accumulation in developing rat brain white matter tracts. *Endocrinology* 2004;145:5013–5020.
81. Gao FB, Apperly J, RaV M. Cell-intrinsic timers and thyroid hormone regulate the probability of cell-cycle withdrawal and differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Dev Biol* 1998;197:54–66.
82. Nygard M, Wahlstrom GM, Gustafsson MV, Tokumoto YM, Bondesson M. Hormone-dependent repression of the E2F-1 gene by thyroid hormone receptors. *Mol. Endocrinol* 2003;17:79–92.
83. Billon N, Tokumoto Y, Forrest, D, Raff M. Role of thyroid hormone receptors in timing oligodendrocyte differentiation. *Dev Biol* 2001;235:110–120.
84. Guadano-Ferraz A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Innocenti GM, Berbel P. The development of the anterior commissure in normal and hypothyroid rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;81:293–308.
85. Berbel P, Auso E, Garcia-Velasco JV, Molina ML, Camacho M. Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex. *Neuroscience* 2001;107:383–394.
86. Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel PA. Moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning

- of fetal neocortico genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004;145:4037–4047.
87. Martinez-Galan JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Ray F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. 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;99:2701–2709.
 88. Del Rio JA, Heimrich B, Borrell V, Forster E, Drakew A, Alcantara S et al. A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections. *Nature* 1997;385:70–74.
 89. Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA. Thyroid hormone regulates the expression of laminin in the developing rat cerebellum. *Endocrinology* 1999; 140: 4221 –4227.
 90. Perez-Juste G, Aranda A. The cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) is involved in thyroid hormone- mediated neuronal differentiation. *J. Biol. Chem* 1999;274:5026–5031.
 91. Lorenzo PI, Menard C, Miller FD, Bernal J. Thyroid hormone -dependent regulation of Talpha1 alpha-tubulin during brain development. *Mol Cell Neurosci* 2002;19:333–343.
 92. Silva JE, Rudas P. Effects of congenital hypothyroidism on microtubule associated protein-2 expression in the cerebellum of the rat. *Endocrinology* 1990;126:1276 – 1282.
 93. Lima FR, Gervais A, Colin C, Izembart M, Neto VM, Mallat M. Regulation of microglial development: A novel role for thyroid hormone. *J. Neurosci* 2001; 21:2028–2038.
 94. Lima FR, Goncalves N, Gomes FC, de Freitas MS, Moura Neto V. Thyroid hormone action on astroglial cells from distinct brain regions during development. *Int. J. Dev. Neurosci* 1998;16:19–27.
 95. Clos J, Legrand C, Legrand J. Effects of thyroid state on the formation and early morphological development of Bergmann glia in the developing rat cerebellum. *Dev. Neurosci* 1980;3:199–208.
 96. Carlson DJ, Strait KA, Schwartz HL, Oppenheimer JH. Thyroid hormone receptor isoform content in cultured type 1 and type 2 astrocytes. *Endocrinology* 1996;137:911–917.
 97. Gerendasy DD, Sutcliffe JG. RC3/neurogranin, a postsynaptic calpacitin for setting the response threshold to calcium influxes. *Mol Neurobiol* 1997;15:131 –163.
 98. Miyakawa T, Yared E, Pak JH, Huang FL, Huang KP, Crawley JN. Neurogranin null mutant mice display performance deficits on spatial learning tasks with anxiety related components. *Hippocampus* 2001;11:763 –775.

99. Iniguez MA, De Lecea L, Guadano-Ferraz A, Morte B, Gerendasy D, Sutcliffe JG, Bernal J. Cell-specific effects of thyroid hormone on RC3/neurogranin expression in rat brain. *Endocrinology* 1996;137:1032–1041.
100. Cremer H, Chazal G, Lledo PM, Rougon G, Montaron, MF, Mayo, W et al. PSA-NCAM: an important regulator of hippocampal plasticity. *J Devl Neuroscience* 2000;18:213-220.
101. Thomsen NK, Soroka V, Jensen PH, Berezin V, Kiselyov VV, Bock E. The three - dimensional structure of the first domain of neural cell adhesion molecule. *Nature Structural Biology* 1996;3:581 -585.
102. Xiao P, Bahr BA, Staubli U, Vanderklsih PW, Lynch G. Evidence that matrix recognition contributes to the stabilization but not the induction of LTP. *Neuro report* 1991;2:461-464.
103. Chen BM, Grinnell AD. Kinetics, Ca^{2+} dependence, and biophysical properties of integrin-mediated mechanical modulation of transmitter release from frog motor nerve terminals. *J Neurosci* 1997;17:904 -916.
104. Jiang P, Lagenaur CF, Narayanan V. Integrin-associated protein is a ligand for the p84 neural adhesion molecule. *J Biol Chem* 1999;274: 559 -562.
105. Huang AM, Wang HL, Tang YP, Lee EH. Expression of integrin associated protein gene associated with memory formation in rats, *J Neurosci* 1998;18:4305-4313.
106. Yamagata M, Hermann JP, Sanes JR. Laminin-specific expression of adhesion molecules in developing chick optic tectum, *J Neurosci* 1995;15:4556 -4571.
107. Fannon AM, Colman DR. A model for central synaptic junctional complex formation based on the differential adhesive specificities of the cadherins. *Neuron* 1996;17:423-434.
108. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:619-627.
109. Beesley PW, Mummery R, Tibaldi J. N-cadherin is a major glycoprotein of isolated rat brain postsynaptic densities, *Journal of Neurochemistry* 1995;64: 2288 -2294.
110. Tang L, Hung CP, Schuman EM. A role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term potentiation, *Neuron* 1998;20: 1165 -1175.
111. Ronn LCB, Hartz BP, Bock E. The neural cell adhesion molecule (NCAM) in development and plasticity of the nervous system, *Experimental Gerontology* 1998;33:853-864.
112. Cremer H, Chazal G, Goridis C, Represa A. NCAM is essential for axonal growth and fasciculation in the hippocampus, *Molecular Cell Neuroscience* 1997;8:323-335.
113. Cremer H, Chazal G, Carleton A, Goridis C, Vincent JD, Lledo PM. Long-term but not short-term plasticity at mossy fiber synapses is impaired in neural cell adhesion

molecule-deficient mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1998;95:13242-13247.

114. Murase S, Schuman EM. The role of cell adhesion molecules in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:549 -553.
115. Luthi A, Mohajeri H, Schachner M, Laurent JP. Reduction of hippocampal long-term potentiation in transgenic mice ectopically expressing the neural cell adhesion molecule L1 in astrocytes. *J Neurosci Res*. 1996;46:1 -6.
116. Doherty P, Walsh FS. CAM- FGF receptor interactions: a model for axonal growth *Mol Cell Neurosci*. 1996;8:99-111.
117. Holst BD, Vanderklish PW, Krushel LA, Zhou W, Langdon RB, McWhirter et al. Allosteric modulation of AMPA-type glutamate receptors increases activity of the promoter for the neural cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:2597-2602.
118. Edelman GM. Crossin KL. Cell adhesion molecules implications for a molecular histology. *Ann Rev Biochem* 1991;60:155 - 159.
119. Doyle E, Nolan PM, Bell R, Regan CM. Doyle E, Nolan PM, Bell R, Regan CM. Hippocampal NCAM180 transiently increases sialylation during the acquisition and consolidation of a passive avoidance response in the adult rat. *J Neurosci Res* . 1992;31:513-523.
120. Doyle E, Nolan PM, Bell R, Regan CM. Intraventricular infusions of anti -neural cell adhesion molecules in a discrete posttraining period impair consolidation of a passive avoidance response in the rat. *J Neurochem*. 1992;59:1570 -1573.
121. Chuong CM, Edelman GM. 1984. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of the nervous system. *J Neurosci* 1984;4:2354 -2368.
122. Gaardsvoll H, Krog L, Zhernosekov D, Andersson AM, Edvardsen K, Olsen M, et al. Age-related changes in expression of neural cell adhesion molecule (NCAM) in heart: a comparative study of newborn, adult and aged rats. *Eur J Cell Biol*. 1993;61:100-107.
123. Hoffman S, Grumet H, Edelman GM. Cell adhesion molecules in the histogenesis of nerve and muscle, In: Ferrans VJ, Rosenuist G, Weinstein(eds): *Cardiac Morphogenesis*. Elsevier Science Publishers. New York, 1985;36 -43.
124. Wharton J, Gordon L, Walsh FS, Flanigan TP, Moore SE, Polak JM. Neural cell adhesion molecule (N-CAM) expression during cardiac development in the rat. *Brain Res*. 1989;483:170-176.
125. Poltorak M, Frye MA, Wright R, Hemperly JJ, George MS, Pazzaglia PJ, et al. Increased neural cell adhesion molecule in the CSF of patients with mood disorder. *J Neurochem*. 1996;66:1532-1538.

126. Cotman CW, Hailer NP, Pfister KK, Soltesz I, Schachner M. Cell adhesion molecules in neural plasticity and pathology: similar mechanisms, distinct organizations? *Prog Neurobiol.* 1998;55:659-669.
127. Davis GW, Schuster CM, Goodman CS. Genetic dissection of structural and functional components of synaptic plasticity. III. CREB is necessary for presynaptic functional plasticity. *Neuron.* 1996;17:669-679.
128. Doherty P, Walsh FS. Signal transduction events underlying neurite outgrowth stimulated by cell adhesion molecules. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4:49-55.
129. Frei T, von Bohlen und Halbach F, Wille W, Schachner M. Different extracellular domains of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) are involved in different functions. *J Cell Biol.* 1992;118:177-194.
130. Thiery JP, Duband JL, Rutishauser U, Edelman GM. Cell adhesion molecules in early chicken embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79:6737-6741.
131. Maier CE, Watanabe M, Singer M, McQuarrie IG, Sunshine J, Rutishauser U. Expression and function of neural cell adhesion molecule during limb regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:8395-8399.
132. Martini R, Schachner M. Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and myelin-associated glycoprotein) in regenerating adult mouse sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1988;106:1735-46.
133. Nieke J, Schachner M. Expression of the neural cell adhesion molecules L1 and NCAM and their common carbohydrate epitope L/HNK-1 during development and after transection of mouse static nerve. *Differentiation.* 1985;30:141-151.
134. Stefano ME, Leone L, Paggi P. Polysialylated neural cell adhesion molecule is involved in the neuroplasticity induced by axonal injury in the avian ciliary ganglion. *Neurosci* 2001;103:1093-1104.
135. Tzeng SF, Cheng H, Lee YS, Wu JP, Hoffer BJ, Kuo JS. Expression of neural cell adhesion molecule in spinal cords following a complete transection. *Life Science* 2001;19:1005-1012.
136. Dityatev A, Dityateva G, Schachner M. Synaptic strength as a function of post-versus presynaptic expression of the neural cell adhesion molecule NCAM, *Neuron* 2000;26:207-217.
137. Andersson AM, Olsen M, Zhernosekov D, Gaardsvoll H, Krog L, Linnemann D, Bock E. Age-related changes in expression of the neural cell adhesion molecule in skeletal muscle: a comparative study of newborn, adult and aged rats. *Biochem J.* 1993;290:641-648.

138. Murray BA, Hemperly JJ, Prediger EA, Edelman GM, Cunningham BA., Alternatively spliced mRNAs code for different polypeptide chains of the chicken neural cell adhesion molecule (NCAM). *J Cell Biol* 1986; 102:189-193.
139. Nybroe O, Albrechtsen M, Dahlin J, Linnemann D, Lyles JM, Moller CJ, Bock E. Biosynthesis of the neural cell adhesion molecule: Characterization of polypeptide C. *J Cell Biol* 1985;101:2310-2315.
140. Rafuse VF, Polo-Parada L, Landmesser, LT., Structural and functional alterations of neuromuscular junctions in NCAM-deficient mice. *J Neurosci*, 2001;20:6529-6539.
141. Kiss JZ. A role of adhesion molecules in neural plasticity. *Mol Cell Endocrinol* . 1998;140:89-94.
142. Kiss JZ, Troncoso E, Djebbara Z, Vutsits L, Muller D., The role of neural cell adhesion molecules in plasticity and repair. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;36:175 - 184.
143. Scholey AB, Rose SPR, Zamani MR, Bock E, Schachner M. A role for the neural cell adhesion molecule in a late, consolidating phase of glycoprotein synthesis 6 h following passive avoidance training of the young chick. *Neurosci* 1993;55:499 -509.
144. Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, et al. Inactivation of the NCAM gene in mice result in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 1994;367:455 -459.
145. Baydas G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS, Yasar A, Tuzcu M, Ozveren F, Canatan H. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicology Letter* 2003;137:169 - 174.
146. Fields RD, Itoh K. Neural cell adhesion molecules in activity -dependent development and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1996;19:473 -480.
147. Crossin KL, Krushel LA. Cellular signalling by neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Developmental Dynamics* 2001;218:260 -279.
148. Schachner M. Neural recognition and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol.* 1997;9:627-634.
149. Linnemann D, Skarsfelt T. Regional changes in expression of NCAM, GFAP, and S100 in aging rat brain. *Neurobiology of Aging* 1994;5:651 -655.
150. Baydas G, Nedzvetskii VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Yoldas T. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life Sciences* 2003;73:1907-1916.

151. Escames G, Guerrero JM, Reiter RJ, Garcia JJ, Munoz -Hoyos A, Ortiz GG, Oh CS. Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates. *Neuroscience Letters* 1997;230:147-150.
152. Kiss JZ, Rougon G. Cell biology of polysialic acid. *Curr Opin Neurobiology* 1997;7:640-646.
153. Fukui K, Onodera K, Shinkai T, Suzuki S, Urano S. Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;928:168-175.
154. Carneiro RC, Reiter RJ. Melatonin protects against lipid peroxidation induced by delta-aminolevulinic acid in rat cerebellum, cortex and hippocampus. *Neuroscience* 1998;82:293-299.
155. Krog L, Olsen M, Dalseg AM, Roth J, Bock E. Characterization of soluble neural cell adhesion molecule in rat brain, CSF, and plasma. *J Neurochem* 1992;59:838 - 847.
156. Fox GB, O'Connell AW, Murphy KJ, Regan CM. Memory consolidation induces a transient and time-dependent increase in the frequency of neural cell adhesion molecule polysialylated cells in the adult rat hippocampus. *J Neurochem* 1995;65:2796-2799.
157. D'hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Review* 2001; 36:60-90.
158. Nothias F, Vernier P, Von Boxberg Y, Mirman S, Vincent JD. Modulation of NCAM polysialylation is associated with morphofunctional modifications in the hypothalamo-neurohypophyseal system during lactation, *E J Neurosci* 1997;9: 1553 - 1565.
159. Ronn LC, Berezin V, Bock E. The neural cell adhesion molecule in synaptic plasticity and ageing. *Int J Dev Neurosci.* 2000;18:193-199.
160. Kadmon G, Kowitz A, Altevogt P, Schachner M., The neural cell adhesion molecule N-CAM enhances L1-dependent cell-cell interactions. *J C Biol* 1990;110:193-208.
161. Regan CM, Fox GB. Polysialylation as a regulator of neural plasticity in rodent learning and aging. *Neuro Res* 1995;20:593-598.
162. Abrous DN, Montaron MF, Petry KG, Rougon G, Darnaudery M, Moal ML, Mayo W. Decrease in highly polysialylated neuronal cell adhesion molecules and in spatial learning during aging are not correlated. *Brain Res* 1997;744:285-292.
163. Ronn LC, Bock E, Linnemann D, Jahnsen H. NCAM -antibodies modulate induction of long-term potentiation in rat hippocampal CA1. *Brain Res* 1995;677:145-151.
164. Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. *A Rev Physiol* 1993;55:397-426.

165. Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. In: Williams PL, (editor). Gray's Anatomy. (38th Edition). London: Churchill Livingstone, 1995: 1121 -1125.
166. Wieraszko A, Ball GF. Long-term potentiation in the avian hippocampus does not require activation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. *Synapse* 1993;13:173-178.
167. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı. Editör: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1996;57:733-734.
168. Taner D. Fonksiyonel Anatomi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.-Metu Press-Yayınları, Ankara 1998;231-232.
169. Muller D, Djebbara-Hannas Z, Jourdain P, Vutskits L, Durbec P, Rougon G, Kiss JZ. Brain-derived neurotrophic factor restores long-term potentiation in polysialic acid-neural cell adhesion molecule-deficient hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4315-4320.
170. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 20. baskı. İstanbul. 2002, Bölüm: 16, 259-263.
171. Gomi H, Yokoyama T, Fujimoto K, Ikeda T, Katoh A, Itoh T, Itohara S. Mice devoid of the glial fibrillary acidic protein develop normally and are susceptible to scrapie prions. *Neuron* 1995;14:29-41.
172. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol* 2003;462:67 -71.
173. Anderson MF, Blomstrand F, Blomstrand C, Eriksson PS, Nilsson M. Astrocytes and stroke: networking for survival? *Neurochem Res* 2003;28:293 -305.
174. Olson EE, McKeon RJ. Characterization of cellular and neurological damage following unilateral hypoxia/ischemia. *J Neurol Sci* 2004;227:7-19.
175. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP -thirty-one years (1969–2000). *Neurochemical Research* 2000; 25:1439–1451.
176. Garcia-Segura LM, Chowen JA, Naftolin F. Endocrine glia: roles of glial cells in the brain actions of steroid and thyroid hormones and in the regulation of hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1996a; 17:180–211.
177. Morte B, Manzano J, Scanlan TS, Vennström B, Bernal J. Aberrant Maturation of Astrocytes in Thyroid Hormone Receptor 1 Knockout Mice Reveals an Interplay between Thyroid Hormone Receptor Isoforms. *Endocrinology* 2004;145:3,1386 -1391.
178. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *European Journal of Endocrinology* 1995;133:390–398.

179. Jones SA, Jolson DM, Cuta KK, Mariash CN, Anderson GW. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 199:49–60.
180. Gavaret JM, Toru-Delbauffe D, Baghdassarian-Chalaye D, Pomerance M, Pierre M. Thyroid hormone action–induction of morphological changes and protein secretion in astroglial cell cultures. *Developmental Brain Research* 1991; 58:43–49.
181. Aizenman Y, de Vellis J. Synergistic action of thyroid hormone, insulin and hydrocortisone on astrocyte differentiation. *Brain Research* 1987;414: 301–308.
182. Lima FR, Trentin AG, Rosenthal D, Chagas C, Neto MV. Thyroid hormone induces protein secretion and morphological changes in astroglial cells with an increase in expression of glial fibrillary acidic protein. *Journal of Endocrinology* 1997; 154:167–175. [Abstract]
183. Trentin AG, Gomes FC, Lima FR, Neto MV. Thyroid hormone acting on astrocytes in culture. *In Vitro Cellular and Developmental Biology–Animal* 1998;34:280–282.
184. Alvarez-Dolado M, Gonzalez-Sancho JM, Bernal J, Muñoz A. Developmental expression of tenascin-C is altered by hypothyroidism in the rat brain. *Neuroscience* 1998;84:309–322.
185. Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA. Thyroid hormone regulates the expression of laminin in the developing rat cerebellum. *Endocrinology* 1999;140:4221–4227. [Abstract]
186. Martinez-Galan JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99:2701–2709.
187. Farwell AP, Lynch RM, Okulicz WC, Comi AM, Leonard JL. The actin cytoskeleton mediates the hormonally regulated translocation of type II iodothyronine 5'-deiodinase in astrocytes. *J Biol Chem* 1990;265:18546–18553. [Abstract]
188. Siegrist-Kaiser CA, Juge-Aubry C, Tranter MP, Ekenbarger DM, Leonard JL. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone. *J Biol Chem* 1990;265:5296–5302. [Abstract]
189. Farwell AP, Tranter MP, Leonard JL. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes. *Endocrinology* 1995;136:3909–3915. [Abstract]
190. Linnemann D, Skarsfelt T. Regional changes in expression of NCAM, GFAP, and S100 in aging rat brain *Neurobiology of Aging* 1994;5:651–655.

191. Emerson CH. Thyroid disease during and after pregnancy. Braverman LE, Utiger R.D (editors). In *The Thyroid*. 7th edn Lippincott Raven, Philadelphia 1996;1021 – 1031.
192. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 29:681–683.
193. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4, *Nature*. 1970; 227: 680–685.
194. Harlow E, Lane D. *Antibodies*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1988, 635-656.
195. Burnette WN. "Western blotting": electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate--polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A. *Analytical Biochemistry* 1981;112:195-203.
196. Harlow E, Lane D. *Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 1988;471-504.
197. Baydas G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko, HM Reiter RJ. A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the rat hippocampus and cortex, *Neuroscience Letters* 2002; 326: 109-112.
198. Vulsma T, Gons M, de Vijlder JM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid dysgenesis. *New England Journal of Medicine* 1989;321:12 –16.
199. Illig R Congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1979;8:49–62.
200. Emerson CH. Thyroid disease during and after pregnancy. In *The Thyroid* (eds. L.E. Braverman & R.D. Utiger), 7th edn Lippincott Raven, Philadelphia 1996;1021 – 1031.
201. Morreale de Escobar G, Calvo R, Obregon MJ, Escobar del Rey F.) Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term. *Endocrinol* 1990;126:2765–2772
202. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157: 1065 – 1068.
203. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-245.
204. Nicholson JL, Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex. I. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res* 1972;44:13–23.

205. Balazs R, Kovacs S, Cocks WA, Johnson AL, Eayrs JT. Effect of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *Brain Res* 1971;25:555–570.
206. Rosman NP, Malone MJ, Helfenstein M, Kraft E. The effect of thyroid deficiency on myelination of brain. *Neurology* 1972;22:99–106.
207. Faivre C, Legrand C, Rabie A. In Purkinje cell dendrites of the young rat, thyroid hormone controls the resistance of microtubules to fixation at low temperature. *J Develop Neurosci* 1984;2:427–436.
208. Arnold SE, Trojanowski JQ. Human fetal hippocampal development. The neuronal cytoskeleton. *Journal of Comparative Neurology* 1996; 367:293–307.
209. Sampson D, Pickard MR, Sinha AK, Evans IM, Leonard AJ, Ekins RP. Maternal thyroid status regulates the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in the fetal brain. *J Endocrinol* 2000;167:439-445.
210. Gencer V, (Dönder E). Gebelik Döneminde Oluşturulan Deneysel Hipotiroidinin 10., 15. Gün ve Yenidoğandaki Fetal Beyin Dokusunda Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) ve S100B Protein Ekspresyonuna Etkisi. 2007; 6:42-46.
211. Li GH, Post J, Koibuchi N, Elizabeth M, Sulkowska S. Impact of thyroid hormone deficiency on the developing CNS: cerebellar glial and neuronal protein expression in rat neonates exposed to antithyroid drug propylthiouracil. *The Cerebellum* 2003;2:100-106.
212. Linneman D, Edvardsen K, Bock E. Developmental study of the cell adhesion molecule L1. *Dev Neurosci* 1988;10:34-42.
213. Rathjen FG, Schachner M. Immunocytochemical and biochemical characterization of a new neuronal cell surface component (L1 antigen) which is involved in cell adhesion. *EMBO* 1984;3:1-10.
214. Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2001;21:427-431.

8. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Şanlıurfa'nın Bozova ilçesinde doğdum. İlkokulu Bozova'da, ortaokul ve lise tahsilimi Şanlıurfa'da tamamladıktan sonra, 2002 yılında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 6 ay pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.