



Orta Yaşlı Sıçanlarda Tiroid Hormon Seviyesindeki Değişikliklerin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

The Effect of Changes in Thyroid Hormone Levels on Learning and Memory in Middle Aged Rats

✉ Ercan BABUR, ✉ Rabia KURT TOKPINAR, ✉ Nurcan DURSUN, ✉ Burak TAN, ✉ Cem SÜER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yaşlılık döneminde tiroid hastalıklarının sıklığındaki artış, yaşlanma ve tiroid hormon (TH) seviyesindeki düzensizliklerin ilişkisinin ortaya konulmasını gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada, orta yaşlı sıçanlarda indüklenen deneysel hipotiroidi ve tirotoksikozun uzamsal öğrenme ve bellek performansı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 45 adet Wistar albino cinsi 400-450 gr ağırlığında 12 aylık sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar TH seviyesi dikkate alınarak üç gruba ayrıldı; ötiroidi (n=16), tirotoksikoz (n=16) ve hipotiroidi (n=13). Tirotoksikoz durumu, her gün 0,2 mg/kg/gün dozda L-tiroksin intraperitoneal (i.p.) olarak uygulaması ile oluşturuldu. Hipotiroidi durumu günlük %0,05'lik 6-n-propyl-tiourasilin (PTU) sıçanların içme suyuna karıştırılması ile indüklendi. Sıçanların uzaysal hafıza ve öğrenme performansları Morris su tankı testi ile değerlendirildi. TH testleri ticari ELISA kiti ile çalışıldı.

Bulgular: Tek yönlü ANOVA testi, sıçanların platforma olan ortalama uzaklık ($p<0,05$), kaçış süresi ($p<0,01$), yüzme hızı ($p<0,001$) ve kat edilen mesafe ($p<0,05$) değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koydu. Bu sonuçlara göre; hipotiroidi grubu öğrenme performansı kontrol grubuna göre azalırken tirotoksikoz grubunun öğrenme ve bellek performansı kontrol grubundan farklılık göstermedi.

Sonuç: Yaşlanma sürecinde ortaya çıkan hipotiroidi durumu tirotoksikoz durumuna kıyasla öğrenme ve bellek performansı üzerine olumsuz etki göstermektedir. Orta yaşlılık döneminde TH metabolizmasındaki değişimin açığa çıkarılması ve günlük ihtiyacın belirlenmesi, yaşlanmaya bağlı görülen demans tipi hastalıklara farklı bir bakış açısı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, hipotiroidi, öğrenme ve bellek, tirotoksikoz

ABSTRACT

Aim: The increase in the frequency of thyroid diseases in old age makes it necessary to reveal the relationship between aging and irregularities in thyroid hormone levels. In the present study, the effects of experimental hypothyroidism and thyrotoxicosis induced in middle aged rats on spatial learning and memory performance were investigated.

Materials and Methods: In this study, 45 Wistar albino 12-month-old rats weighing 400-450 g were used. The rats were divided into three groups according to thyroid hormone levels; euthyroid (n=16), hyperthyroid (n=16) and hypothyroid (n=13). Thyrotoxicosis was induced by intraperitoneal (i.p.) administration of L-thyroxine at a dose of 0.2 mg/kg/day. Hypothyroid state was induced by daily administration of 0.05% 6-n-propyl-thiouracil (PTU) in the drinking water of rats. Spatial memory and learning performance of rats were evaluated by Morris water maze test. Thyroid hormone levels were determined with a commercial ELISA kit.

Results: One-way ANOVA test revealed that the mean distance to the platform ($p<0.05$), escape time ($p<0.01$), swimming speed ($p<0.001$) and distance traveled ($p<0.05$) values of the rats showed significant differences between the groups. According to these results; learning performance of the hypothyroidism group decreased compared to the control group, while learning and memory performance of the thyrotoxicosis group did not differ from the control group.

Conclusion: Hypothyroidism during aging has a negative effect on learning and memory performance compared to thyrotoxicosis. Revealing the changes in thyroid hormone metabolism in middle aged and determining the daily requirement will provide a different perspective on aging-related dementia-type diseases.

Keywords: Aging, hypothyroidism, learning and memory, thyrotoxicosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ercan BABUR, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 506 234 38 34 **E-posta:** dre.babur@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1445-6423

Geliş tarihi/Received: 16.05.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 07.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



GİRİŞ

Biyolojik açıdan yaşlanma, kronolojik yaşın ilerlemesiyle organizmada ortaya çıkan fizyolojik değişiklikleri ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Sağlık alanında ve toplumsal refah düzeyindeki gelişmeler, beklenen yaşam sürelerinde artış ve dolayısıyla yaşlı nüfusun toplum nüfus içindeki oranında artış ile sonuçlanmıştır. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı hızla artmaktadır. Türkiye'de 2008-2040 yılları arasında, yaşlı nüfusunda %201 oranında artış beklentisi rapor edilmiştir¹. Bu olgu, sağlıklı yaşlanmanın önemini öne çıkarırken aynı zamanda yaşlılıkta görülme sıklığı artan demans tipi hastalıkların tanı ve tedavisine odaklanma ihtiyacı doğurmaktadır. Yaşlanan beyin üzerinde yapılan birçok çalışma nöron kaybı, sinaptik distrofi ve beyin volümünde azalma gibi patolojik değişiklikleri ortaya koymuştur^{2,3}. Çeşitli hayvan türlerinde yaşlanma süreci beyin farklı bölgelerinde meydana gelen sinaptik ileti ve plastisitedeki azalma ile korele öğrenme ve bellek bozuklukları ile ilişkilidir⁴. Bellek üzerine araştırmalar, anıların oluşumu, depolanması ve geri çağırılmasında temel rol oynayan yapının hipokampus olduğunu ortaya koymuştur⁵. Hipokampusun, entorhinal korteks ve diğer yapılar ile arasındaki karmaşık devrelerin açığa çıkarılması, hipokampal hasarda bellek ile ilgili fonksiyonların zarar görmesi ve histolojik olarak yer hücrelerinin gösterilmesi, hipokampusun bellekteki rolü üzerine daha fazla kanıt sunmuştur^{6,7}. Yaşlı insanlarda kognitif fonksiyonlardaki zayıflamanın bireyin yaşamı boyunca nöral bağlantıları oluşturma ve ortadan kaldırma yeteneği olarak tarif edilen sinaptik plastisitedeki azalmaya bağlı olacağı düşünülmektedir⁸. Çok sayıda veri hipokampüsteki granül hücrelerin yaşlanma ile radikal bir biçimde azalma gösterdiğini ortaya koymuştur⁹. Aynı zamanda nörogenez yeteneğine sahip bu hücrelerin yaşlanma ile azalması, yaşlanma sırasında bilişsel sürecin bozulmasında öne sürülen faktörlerden biri olarak ortaya çıkmaktadır¹⁰.

Tiroid hormonu (TH) seviyesindeki değişiklikler, gerek intra-uterin gerekse doğumdan sonraki dönemde kortikal fonksiyonlar ve nöronal işlevler üzerine dramatik etkiler göstermektedir. TH'lerin erken dönemde merkezi sinir sistemi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar literatürde geniş bir şekilde yer alırken erişkin dönemde görülen TH seviyesindeki düzensizlikler hakkında çalışmalar kısıtlı sayıdadır. TH'lerin büyüme ve gelişmedeki rolleri doğrultusunda gebelik sırasında veya yenidoğanlarda TH seviyeleri sıkı bir şekilde takip edilir. Ancak çocukluk çağı ve erişkin yaşlarda başlayan tiroid hastalıkları sıklığı aynı şekilde yüksektir. Türkiye'de 10 yaş altı çocuklarda hipotiroidizm prevalansı yaklaşık %21 olarak bildirilmektedir¹¹. Genel popülasyonda ise subklinik hipotiroidi %14-18 oranında görülmektedir¹². Yetmiş dört yaş üstü kişilerde hipotiroidi prevalansının kadınlarda %21, erkeklerde %16 olduğu saptanmıştır¹³. Bu nedenle kognitif

performansta azalma ve fonksiyonel zayıflama ile karakterize demans tipi hastalıkların yaşla birlikte sıklığındaki artış göz önüne alındığında TH ve yaşlılıktaki kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin açığa çıkarılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Erişkin dönemde hipotiroidizm ve hipertiroidizmin sinaptik plastisiteyi değerlendiren elektrofizyolojik ve davranışsal göstergelerinde bozulmayı arttırdığı bildirilmektedir¹⁴. Bu çalışmada, yaşlı sıçanlarda indüklenen deneysel hipotiroidi ve tirotoksikozun uzamsal öğrenme ve bellek performansı üzerine etkisi araştırılmıştır. Yaşlılık döneminde tiroid hastalıklarındaki insidans ve prevalansın artması yaşlılık ve TH düzensizlikleri arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını gerekli kılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Tüm deneyler Wistar Albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Kırk beş adet 400-450 gr ağırlığında 12 aylık sıçan Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve insancıl hayvan bakımı ve kullanımına yönelik Ulusal Sağlık Enstitüleri kılavuzuna uygun bir şekilde barındırıldı. Sıçanlar 14 saat aydınlık 10 saat karanlık döngüsüne tabi tutularak su ve yem kısıtlaması yapılmaksızın beslendi. Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 09.12.2015 tarih ve 15/150 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Sıçanlar; tirotoksikoz grubu (n=16), hipotiroidi grubu (n=13), ötiroid (kontrol) grubu (n=16) olarak üç gruba ayrıldı. Tirotoksikoz grubu: 16 adet 12 aylık yaşlı sıçanda tirotoksikoz oluşturmak için 60 gün süre ile günlük 0,2 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal (i.p.) olarak L-tiroksin enjeksiyonu yapıldı¹⁵. Kronik L-tiroksin uygulamasının serum serbest T3 ve serbest T4 seviyelerinde yüksek bir artışa neden olması sebebiyle bu indüksiyon yöntemi ve ilaç dozu tercih edildi^{16,17}. Hipotiroidi grubu: 13 adet 12 aylık yaşlı sıçanda hipotiroidi oluşturmak için 60 gün süre boyunca her gün %0,5'lik 6-n-propyl thiouracil (PTU) den 0,1 mL içme sularına katılarak verildi.

Wistar albino sıçanlar için yaşlılık; erken yaşlılık (insandaki karşılığı 25-40 yaş, sıçan için 150-300 gün), orta yaşlılık (insandaki karşılığı 40-65 yaş, sıçan için 300-600 gün), yaşlı yaşlılık (insandaki karşılığı 65-75 yaş, sıçan için 600-730 gün) ve geç yaşlılık (insandaki karşılığı 75 yaş üstü, sıçan için 730 gün ve üstü) olarak sınıflandırılmıştır¹⁸.

Tiroid Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Sıçanlar ketamin (100 mg/kg) ve ksilazin (2,5 mg/kg) karışımının i.p. uygulanması ile anestezi edildi ve heparinize tüplere kan alımı gerçekleştirildi. Elde edilen plazma, T4 düzeylerinin ölçümü için -80 °C'de saklandı. Ölçümler üretici firmanın talimatları doğrultusunda 450 nm'de Multiskan™ FC

Microplate Photometer cihazı ile ELISA yöntemi uygulanarak yapıldı.

Morris Su Tankı Testi Uygulaması

Morris Su Tankı (MST) deneyleri Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Davranış Laboratuvarı'nda bulunan su tankı (130 cm çapında 45 cm yüksekliğinde) video izleme ve kayıt sistemi ile gerçekleştirilmiştir (n=16). Su tankı alanının dört çeyreğinden birine sıçanların üzerinde durabilecekleri bir kaçma platformu (çapı: 10 cm, yüksekliği 22 cm) yerleştirilmiş, bu platformun 1 cm üstünde olacak seviyeye kadar su ile doldurulmuştur. Su mavi ve toksik olmayan bir boya ile boyanarak sıçanların gizli platformun yerini görmesi engellenmiştir. Platformun yeri, tüm öğrenme denemeleri sırasında sabit tutulmuş ve su sıcaklığının 20-22 °C arasında kalmasına dikkat edilmiştir. Her öğrenme denemeleri sırasında sıçan platformun bulunduğu çeyrek alan dışında diğer bir çeyrek alandan etrafındaki büyük ipuçlarını görecektir şekilde suya bırakılmıştır. Bu denemelerde öğrenilmesi istenen davranış, 2 dakikalık yüzme süresi içinde sıçanın platformu bulması ve üzerine çıkarak sudan kurtulmasıdır. Bu süre içinde platformu bulamayan sıçanlara platformun yerini bulmalarına yardım edilmiş ve ipuçlarını gözlemlemeleri için 15 saniye boyunca platform üzerinde bırakılmıştır.

Her sıçana 4 gün boyunca, her gün dört kez (yarım saat ara ile) olmak üzere öğrenme denemeleri (trial) yapılmıştır. Son öğrenme denemesinden (16. deneme) 24 saat sonra tanktaki platform yerinden alınmış ve aynı test platformsuz halde iken uygulanmıştır (Prob denemesi). İstatistiksel analiz yapılırken günlere göre öğrenme performansı değişimi, denemelere göre öğrenme performansı değişimi kaydedilmiş, öğrenmenin gerçekleşip gerçekleşmediği ve gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Her denemede sıçanların davranışı Noldus Ethovision video-izleme ve analiz sistemi tarafından kayıt edilmiş, sıçanların platformu bulma süresi, yüzme mesafesi, platformlu alanda geçirdiği süre, yüzme hızı ve her bir çeyrek alanda bulunma süreleri kaydedilmiştir. Denemeler her gün, günün aynı saatinde (10.00-14.00) arasında gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Davranış deneylerinin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences versiyon 16 paket programı ile yapılmıştır. Günler boyunca değişen öğrenme performansları tekrarlı ölçümlerle faktöriyel ANOVA aracılığı ile analiz edilmiştir. Verilerin normallik ve küresellik değerlendirmeleri Shapiro-Wilk ve Mauchly testleri ile yapılmıştır. Verilerin eşit varyansa sahip olması nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA testi ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

BULGULAR

Tiroid Hormon Değerleri

Davranış deneylerinin bitiminde sıçanlar ketamin+ksilazin kombinasyonu ile anestezi edildikten sonra intrakardiyal olarak alınan kanda plazma serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri ölçülmüştür. Hipotiroidi grubunda, kontrol grubundan ve tirotoksikoz grubundan daha düşük plazma sT3 (kontrol: 11.48 ± 5.09 pg/mL, hipotiroid: 6.10 ± 1.16 pg/mL, tirotoksikoz: 29.09 ± 2.92 pg/mL) ve sT4 (kontrol: 34.44 ± 6.55 ng/dL, hipotiroid: 23.68 ± 3.67 ng/dL, tirotoksikoz: 51.09 ± 2.92 ng/dL) değerleri ölçülmüştür ($p < 0,05$, $n=6$).

Morris Su Tankı Testi Sonuçları

Kat edilen mesafe Gün ($F=41,076$, $p < 0,001$), Trial ($F=48,26$, $p < 0,001$) ve Gün*Trial ($F=2,491$, $p=0,009$) boyunca anlamlı bir şekilde azalarak öğrenmenin gerçekleştiğini göstermiştir (Şekil 1A). TH seviyesi durumu değişkeni Gün*Grup ($F=2,512$, $p=0,025$), Trial*Grup ($F=2,673$, $p=0,18$) ve Gün*Trial*Grup ($F=2,654$, $p < 0,001$) üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki göstermiştir. 2. günün 1. ve 2. triali, 3. günün 3. triali 4. günün 1. ve 2. trialinde hipotiroidi grubu, kontrol ve tirotoksikoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha fazla mesafe kat etmiştir.

Kaçış süresi değerleri Şekil 1B'de verilmiştir. Kaçış süresinde Gün ($F=48,313$, $p < 0,001$), Trial ($F=14,232$, $p < 0,001$) ve Gün*Trial ($F=4,603$, $p < 0,001$) anlamlılığı grupların tümünde öğrenmenin gerçekleştiğini göstermiştir. TH seviyesi değişkeni Gün*Grup ve Trial*Grup üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki göstermezken Gün*Trial*Grup etkisi ($F=2,266$, $p=0,002$) anlamlı bulunmuştur. 1. günün 1. triali ve 4. triali, 2. günün 1. triali ve 2. triali, 4. günün 2. triali ve 4. trialinde hipotiroidi grubu, kontrol ve tirotoksikoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde saklı platformu daha uzun sürede bulmuştur.

Ötiroidi ve deney grubu sıçanların öğrenme platforma olan ortalama uzaklık değerleri incelendiğinde anlamlı Gün ($F=42,913$, $p < 0,001$) ve Trial ($F=14,543$, $p < 0,001$) etkisi görülmüştür (Şekil 1C). Gün*Grup ($F=2,315$, $p < 0,05$) ve Gün*Grup*Trial ($F=1,740$, $p < 0,05$) etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2. günün 1. ve 2. triali, 3. günün 4. triali, 4. günün 1. ve 2. trialinde hipotiroidi grubu kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir.

Gruplara ait yüzme hızı değerleri Şekil 1D'de verilmiştir. Gün*Grup ($F=4,749$, $p < 0,001$), Trial*Grup ($F=6,970$, $p < 0,001$) ve Gün*Trial*Grup ($F=6,345$, $p < 0,001$) etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Gruplar farklı günlerde ve trialde farklı yüzme hızı performansı sergilemişlerdir. Hipotiroidi grubu 1. günün 1, 3. ve 4. trialinde, 2. günün 3. trialinde, 3. günün 1. trialinde, 4. günün 2. ve 3. trialinde

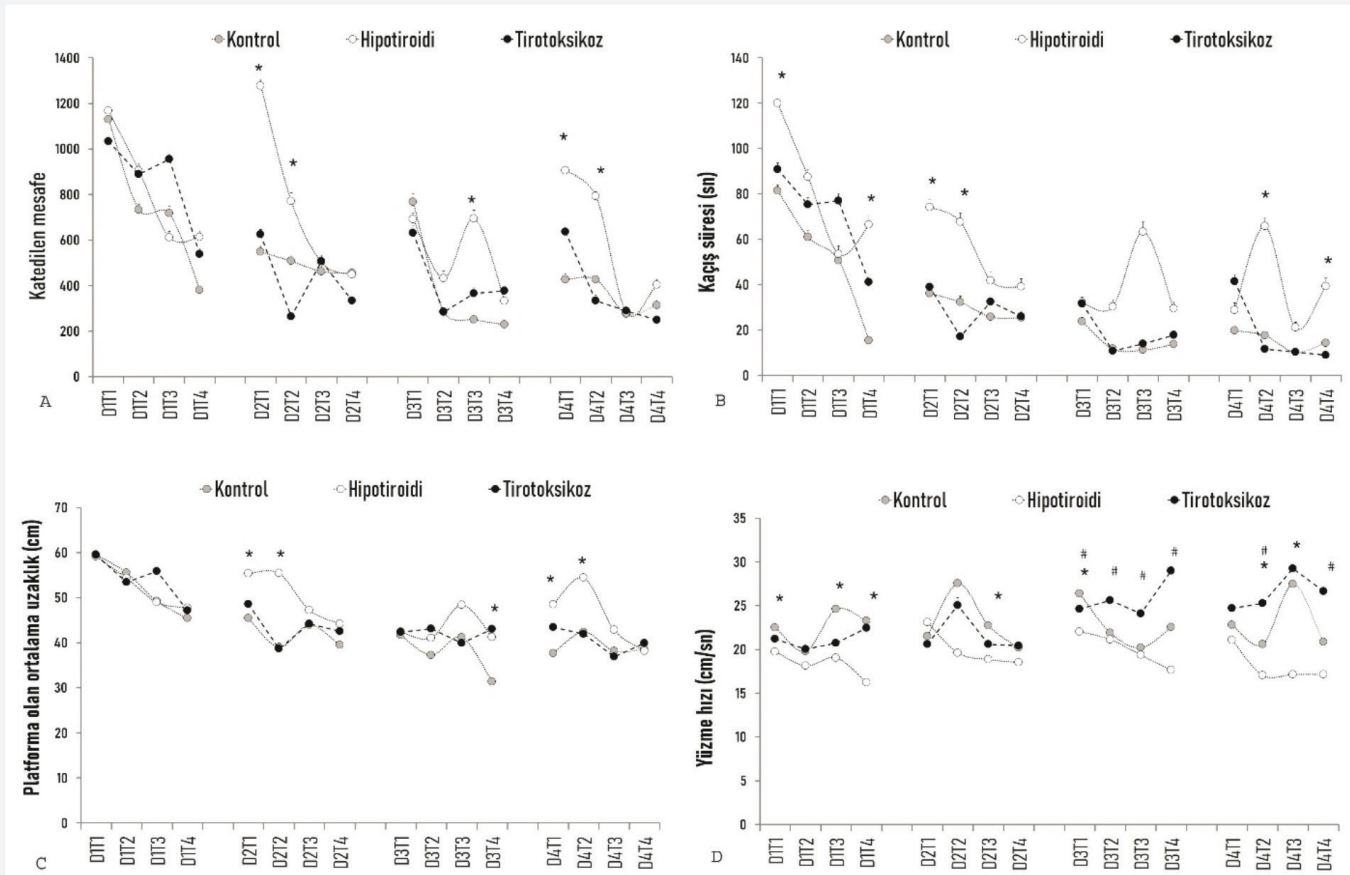
kontrol grubuna göre daha düşük yüzme hızına sahiptir. Tirotoksikoz grubu, 3. günün tüm triallerinde, 4. günün 2. ve 4. triallerinde kontrol grubuna göre daha yüksek yüzme hızına sahip olmuştur.

Referans hafızanın değerlendirildiği son denemede hedef alanda geçirilen zaman yüzde değerleri Şekil 2'de gösterilmektedir. Hedef kadranda geçirilen süre değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Hipotiroidi grubunun hedef kadranda geçirilen zaman yüzde değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştur. Hipotiroidi grubu hedef kadranda geçirilen zaman yüzde değerleri azalmıştır ($p=0,002$). Bu bozulma tirotoksikoz grubunda gözlenmemiştir ($p=0,328$)

TARTIŞMA

Uzamsal yön bulma, organizmanın çevresel ipuçlarını kodlayarak kaybolmamasını sağlayan yerlerin ve rotaların hafızada tutulmasını gerektirir. Birçok canlının yemek ve su bulma, çiftleşme ve diğer ihtiyaçları için yaşadığı yerden

ayrılması ve güvenli bir şekilde yuvasına dönmesine ihtiyacı vardır¹⁹. Bu bağlamda geliştirilen testlerden biri olan MST kemirgenlerde mekânsal öğrenme ve belleği değerlendirmek için geliştirilmiştir. MST hipokampal fonksiyonlarla ilişkili mekânsal bellek oluşumu ve retansiyonunun en sık kullanılan ölçütlerinden biridir²⁰. Bu test, sıçanların doğuştan sahip olduğu yüzme yeteneği ve korku güdüsü ile kaçış platformunun yerini hızlı bir şekilde öğrenmeleri üzerine kurulmuştur. Biz bu çalışmada kaçış süresi, platforma olan ortalama uzaklık, platformu bulmak için katedilen mesafe ve prob denemesinde hedef kadranda geçirilen süre değerleri üzerinden öğrenme performansını değerlendirdik. Yüzme hızı ortalamaları da diğer parametreleri etkileyen bir faktör olarak değerlendirmeye katıldı. Çalışmamızda orta yaşlı ötiroidi, orta yaşlı hipotiroidi ve orta yaşlı tirotoksikoz gruplarının tank içerisinde platformu bulmak için katettiği mesafe gruplar arası farklılık göstermiştir. Hipotiroidi oluşturulmuş sıçanların platformu bulmak için katettiği mesafe ötiroid hayvanlara göre daha fazladır. Bu sonuçlar hipotiroidi durumunun uzamsal öğrenme performansı üzerine

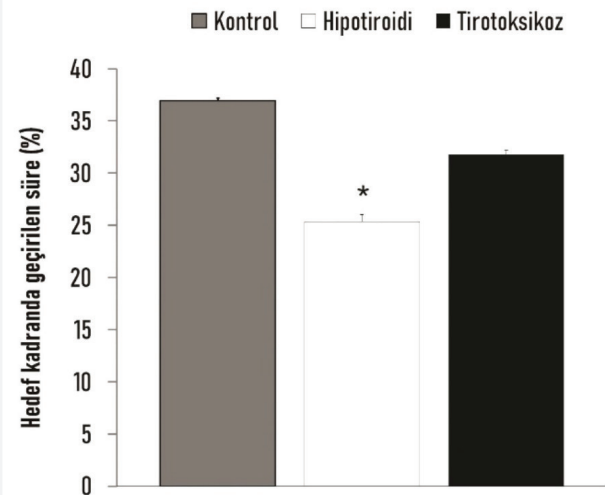


Şekil 1. Gruplar için öğrenme periyodundaki kat edilen mesafe (A), kaçış süresi (B), platforma olan ortalama uzaklık (C) ve yüzme hızı (D) değişimi. Değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir (D1: 1. gün, T1: 1. trial)

*: Kontrol ile hipotiroidi grupları arasında anlamlı farklılığı ifade eder. #: Kontrol ile tirotoksikoz grupları arasında anlamlı farklılığı ifade eder

olumsuz etkisini göstermektedir. Tirotoksikoz durumunun öğrenme üzerine etkisi incelendiğinde kontrol grubundan farklılık göstermediği gözlenmiştir. Kaçış süresi değerlerinin analizi katedilen mesafe parametresi ile benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Hipotiroidi oluşturulan grupta öğrenme performansı bozulurken tirotoksikoz grubunda öğrenme performansı etkilenmemiştir.

Yüzme hızı değerlendirmesi grupların farklı gün ve denemelerde farklı yüzme hızlarına sahip olduğunu göstermiştir. Hipotiroidi grubu, kontrol grubuna göre daha düşük yüzme hızı değerleri sergilemişlerdir. Bu bulgu, Hosseini ve ark.'nın²¹ metimazol ile indüklenen hipotiroidili sıçanlarda gözlenen düşük yüzme hızları bulgusu ile uyumludur. Bu sonuçlar iskelet kası için TN'nin gerekliliğini yansıtmaktadır. Özellikle Tip 1 iskelet kası liflerindeki enerji üretimi ve glikojen birikimini düzenleyen enzimlerin hipotiroidi durumundan etkilenmesi bu sonuçların altında yatan neden olarak görülmektedir²². Tirotoksikoz durumu ise tam tersi bir etki ile kontrol grubuna göre daha yüksek hıza sebep olmuştur. Fizyolojik dozların üzerinde ve uzun süreli hipertiroidi iskelet kasında proteolize neden olarak kas güçsüzlüğüne neden olur²³. Ancak bu çalışmadaki deney gruplarının oluşturulma süresi ve dozlar göz önüne alındığında henüz kaslarda katabolizmanın baskın olduğu döneme girilmediğinin ve TH'lerin iskelet kası kasılması üzerine pozitif etkilerinin gözlemlendiği zaman diliminde deneyin gerçekleştirilmesi yüksek yüzme hızı değerlerini açıklayabilir²⁴.



Şekil 2. Grupların hafızanın test edildiği son gün denemesinde platformun bulunduğu kadranda geçirdiği sürenin toplam süreye oranı (değerlerin ortalaması±standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir)

*: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılığı ifade eder.

Platforma olan ortalama uzaklık değerleri, kat edilen mesafe ve kaçış süresinin tersine yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olduğu için daha güvenilir bilgiler sunar. Bu çalışmada hipotiroidi oluşturulan gruptaki sıçanlar diğer gruplara göre platformdan daha uzakta yüzmüşlerdir. Aynı zamanda bellek performansının değerlendirilmesinde kullanılan prob denemeleri hipotiroidi oluşturulmuş sıçanların hedef kadranda geçirilen zamanın yüzdesel değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar hipotiroidi durumunda öğrenme performansındaki bozulmaya ek olarak hafıza konsolidasyonu süreçlerinde de bozukluk olduğunu göstermektedir. Literatürde hipotiroidinin öğrenme üzerine etkisi çoğunlukla genç sıçanlar üzerinde araştırılmıştır ve orta yaşlı hipotiroidizm üzerine çalışmalar kısıtlıdır. Literatürde genç hipotiroidili sıçanlarda öğrenme ve bellek performansının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır^{25,26}. Epidemiyolojik çalışmalar, yaşlılık döneminde tiroid hastalıklarının insidans ve prevalansında çarpıcı artışı ortaya koymaktadır²⁷. Yaşlanma süreci ile tiroid hastalıkları arasındaki bu ilişki yaşlı hipotiroidi durumunun daha detaylı araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Tirotoksikoz açısından bakıldığında, bu çalışmada orta yaşlı sıçanlarda tirotoksikozun öğrenme ve bellek üzerine etkisi gözlenmemiştir. Literatürde genç sıçanlarda indüklenen tirotoksikozun öğrenme bozukluğuna neden olduğunu ortaya koyan çalışmaların yanı sıra¹⁵ postnatal L-tiroksin uygulanan farelerde öğrenme performansında artmaya neden olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur²⁸. Bu farklılıklar tirotoksikozun indüklenmesi, seçilen deney hayvanlarının türü ve davranış testleri prosedürlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada hipotiroidizm ve tirotoksikoz durumu plazma serbest T3 ve T4 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak teyit edilmiştir. Plazma tiroid uyarıcı hormon düzeyleri ölçülememiştir. Çalışmanın diğer sınırlılığı, hipotiroidi durumunda bozulan öğrenme ve bellek performansının moleküler mekanizmalarını gösterecek protein ölçümlerinin yapılmamış olmasıdır.

SONUÇ

Yaşlanma sürecinde kognitif fonksiyonlar, TH düzeyindeki artmaya oranla TH'lerin azlığına daha duyarlıdır. Orta yaşlılık döneminde hipotiroidinin öğrenme ve bellek performansı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Orta ve geç yaşlılık döneminde görülen demans tipi hastalıkların etiyolojisinde TH metabolizmasını etkileyen hastalıkların yer alabileceği göz önünde bulundurulmalı ve teşhise yönelik testler arasında yer almalıdır. Yaşlanma sürecindeki distroidizmin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri hakkında moleküler düzeyde detaylı çalışmaların yapılması TH'lerin yaşlanan beyindeki fonksiyonları hakkında bilgi sağlayacaktır. Ayrıca, elde edilecek bulgular

Alzheimer Hastalığı veya diğer demans tipi hastalıkların gelişiminde rol oynayan faktörlerin belirlenmesinde önemli katkı sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 09.12.2015 tarih ve 15/150 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Hayvan deneyidir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.K.T., B.T., Konsept: R.K.T., N.D., Dizayn: R.K.T., N.D., Veri Toplama veya İşleme: N.D., B.T., C.S., Analiz veya Yorumlama: E.B., B.T., C.S., Literatür Arama: E.B., C.S., Yazan: E.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma finansal olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir (proje no: TYL-2016-6549).

KAYNAKLAR

1. Tekin ÇS, Fatih K. Dünyada ve Türkiyede Yaşlılık. IBAD Sosyal Bilimler Dergisi. 2016;3:219-29.
2. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered Proteins in the Aging Brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2016;75:316-25.
3. Disterhoft JF, Wu WW, Ohno M. Biophysical alterations of hippocampal pyramidal neurons in learning, ageing and Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. 2004;3:383-406.
4. Arias-Cavieres A, Adasme T, Sánchez G, Muñoz P, Hidalgo C. Aging Impairs Hippocampal- Dependent Recognition Memory and LTP and Prevents the Associated RyR Up-regulation. Front Aging Neurosci. 2017;9:111.
5. Knierim JJ. The hippocampus. Curr Biol. 2015;25:1116-21.
6. Colgin LL, Moser EI, Moser MB. Understanding memory through hippocampal remapping. Trends Neurosci. 2008;31:469-77.
7. Jones MW, McHugh TJ. Updating hippocampal representations: CA2 joins the circuit. Trends Neurosci. 2011;34:526-35.
8. Freitas C, Farzan F, Pascual-Leone A. Assessing brain plasticity across the lifespan with transcranial magnetic stimulation: why, how, and what is the ultimate goal? Front Neurosci. 2013;7:42.
9. Merkley CM, Jian C, Mosa A, Tan YF, Wojtowicz JM. Homeostatic regulation of adult hippocampal neurogenesis in aging rats: long-term effects of early exercise. Front Neurosci. 2014;8:174.
10. Artegiani B, Calegari F. Age-related cognitive decline: can neural stem cells help us? Aging (Albany NY). 2012;4:176-86.
11. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:1199-205.
12. Gül ÖÖ, Şahin S, Cander S, Bülent G, Ünal OK, Akçali Ü, ve ark. Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda tiroid fonksiyonlarının yaş ile olan ilişkisinin incelenmesi. 2011;37:67-70.
13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.
14. Warner A, Mittag J. Thyroid hormone and the central control of homeostasis. J Mol Endocrinol. 2012;49:29-35.
15. Bitiktas S, Kandemir B, Tan B, Kavraal Ş, Liman N, Dursun N, et al. Adult-onset hyperthyroidism impairs spatial learning: possible involvement of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. Neuroreport. 2016;27:802-8.
16. Ramadan HM, Taha NA, Ahmed HH. Melatonin enhances antioxidant defenses but could not ameliorate the reproductive disorders in induced hyperthyroidism model in male rats. Environ Sci Pollut Res Int. 2021;28:4790-804.
17. Serrano-Lozano A, Morata P, Montiel M, Pérez-Aguilar JP, Morell M. L-tiroxina y L-triiodotironina en tejidos cerebrales de rata adulta. Afectación ante un estado hipotiroideo [L-thyroxine and L-triiodothyronine in the cerebral tissues of the adult rat. Effect of hypothyroidism]. Rev Esp Fisiol. 1991;47:141-5.
18. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. Exclı J. 2021;20:1431-45.
19. Vorhees CV, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. Ilar J. 2014;55:310-32.
20. Rosenzweig ES, Barnes CA. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. Prog Neurobiol. 2003;69:143-79.
21. Hosseini M, Hadjzadeh MA, Derakhshan M, Havakhah S, Rassouli FB, Rakhshandeh H, et al. The beneficial effects of olibanum on memory deficit induced by hypothyroidism in adult rats tested in Morris water maze. Arch Pharm Res. 2010;33:463-8.
22. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3315-8.
23. Karl IE, Garber AJ, Kipnis DM. Alanine and glutamine synthesis and release from skeletal muscle. III. Dietary and hormonal regulation. J Biol Chem. 1976;251:844-50.
24. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle--new insights and potential implications. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:206-14.
25. Babur E, Canöz Ö, Tan B, Süer C, Dursun N. Effect of sodium selenite on synaptic plasticity and neurogenesis impaired by hypothyroidism. Int J Neurosci. 2022;132:662-72.
26. Tong H, Chen GH, Liu RY, Zhou JN. Age-related learning and memory impairments in adult-onset hypothyroidism in Kunming mice. Physiol Behav. 2007;91:290-8.
27. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:55-68.
28. Crusio WE, Schwegler H. Early postnatal hyperthyroidism improves both working and reference memory in a spatial radial-maze task in adult mice. Physiol Behav. 1991;50:259-61.