

Hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme performansına cinsiyetin etkisi*

Burak Tan¹, Ercan Babur¹, Hikmet Fırat Örnek², Cem Süer¹, Nurcan Dursun¹

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri

Öz

Amaç: Gelişimsel dönemdeki hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroid hormon seviyesi bozukluklarında, beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu değişikliklerin, hipokampüsün önemli rol oynadığı öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerde bozulmalara ve nörolojik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Bu amaçla hipertiroidili erkek ve dişi sıçanlar arasında uzamsal öğrenme performansının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hipertiroidi oluşturmak için erkek ve dişi sıçanlara 21 gün süreyle 0,2 mg/kg dozda L-Tiroksin İp olarak uygulanmıştır. Öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek için Morris su tankı testi (MST) kullanılmıştır.

Bulgular: Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi yapıldığında cinsiyet faktörü platforma olan ortalama uzaklığı anlamlı ($p<0,001$) derecede etkilemiştir. İlerleyen gün ve triallerde dişi sıçanların platforma olan ortalama uzaklıkları erkek sıçanlara göre daha fazladır. Bu veri dişi sıçanların platforma daha uzak mesafede yüzdüklerini ve platformu daha geç sürede bulduklarını ifade etmektedir. Cinsiyet faktörünün bu etkisi hipertiroidi durumundan etkilenmemiştir. Bellek performansı bakımından hipertiroidi grubu sıçanlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p=0,023$) bir azalma göstermiştir. Ayrıca cinsiyet farklılığının hipertiroidi durumundaki bu azalmayı arttırdığı ($p=0,020$) gözlenmiştir. Dişi hipertiroidili sıçanların hedef kadranda bulunma oranlarının daha az olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak hipertiroidili sıçanlarda uzamsal öğrenme ve bellek performansı cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm; öğrenme ve bellek; hipokampus; morris su tankı

Abstract

Objective: In thyroid hormone level disorders such as hypothyroidism and hyperthyroidism in developmental period, experimental studies have shown that structural and functional changes in the brain. These changes are known to cause neurological disorders and impairments in cognitive processes, such as learning and memory, in which the hippocampus plays an important role. For this purpose, it is aimed to investigate spatial learning performance between hyperthyroidized male and female rats.

Materials and Methods: Male and female rats were administered with L-thyroxine intraperitoneally at a dose of 0.2 mg/kg for 21 days to induce hyperthyroidism. Morris water maze (MWM) was used to assess learning and memory performance.

Results: When repeated ANOVA tests were performed, the gender factor significantly affected the mean distance to the platform ($p<0.001$). In the following days and trials, the average distance of female rats to the platform is greater than male rats. This data suggest that female rats were swum longer distance to the platform and found the platform later. This effect of the gender factor was not affected by hyperthyroidism. In terms of memory performance, hyperthyroid group rats showed a significant decrease compared to the control group ($p=0,023$). It was also observed that gender difference increased this decrease in hyperthyroid state ($p=0,020$). It was observed that the ratio in the target quadrant of female hyperthyroid rats was lesser.

Conclusion: As a result, spatial learning and memory performance in hyperthyroid rats varies according to sex.

Key words: Hyperthyroidism; learning and memory; hippocampus; morris water maze

Genel Tıp Derg 2018;28(2):69-75

Alınan: 24.11.2017 / 03.01.2018 / Yayınlanma: 29.06.2018

Yazışma adresi: Burak Tan, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

E-posta: burak_tan49@hotmail.com

Giriş

Hipokampus, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahip olan limbik sistemde yer alır. Ayrıca öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçler üzerinde önemli role sahiptir (1). Bellek ile ilgili olan süreçlerde rol alan

beyin bölgelerinin mediyal temporal lobda bulunduğu özellikle de hipokampal formasyon olduğu, cerrahi olarak bu bölgelerin çıkarılmasıyla görülen amnezik semptomlardan anlaşılmıştır (2). 1980'li yıllarda Dr. Richard Morris (3), hipokampal fonksiyon testi olarak bulanık

su altında gizli platformun uzamsal konumunu öğrenmek için kemirgenleri eğitmek amacıyla Morris su tankı testini oluşturmuş ve hipokampal lezyonların öğrenme performansını anlamlı olarak bozduğunu gözlemlemiştir. Günümüzde ise pek çok çalışma uzamsal bellek oluşumu ve korunmasında hipokampüsün rolünü açıklamaktadır. Çalışmalar hipokampüste yer/place hücrelerini tanımlamış ve hipokampal fonksiyonun bilişsel harita teorisinin geliştirilmesini sağlamıştır. Hipokampüs içinde yer hücrelerinin varlığı, bu yapının mekansal çerçeve (bilişsel harita) ile ilgili uyarıyı düzenlediği ve sakladığı kanıtını sağlamıştır (4).

Çeşitli bilişsel fonksiyonlar üzerinde cinsiyet farklılıkları olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir. Uzamsal yetenek testlerinde erkeklerin kadınlardan daha iyi performans sergiledikleri, sözel yetenek testlerinde ise kadınların erkeklerden daha iyi performans sergiledikleri bilinmektedir (5, 6). İnsanlarda, sanal Morris su labirentinde erkeklerin dişilerden anlamlı derecede daha iyi performans gösterdikleri bildirilmiştir; bu da daha iyi uzamsal öğrenme ve bellek anlamına gelir (7, 8). Görsel bilginin edinilmesindeki ve bu bilgilerin uygulanma biçimindeki farklılıklar, performans farklılıklarına katkıda bulunuyor gibi gözükmektedir (9). Ayrıca erkek sıçanların da, Morris su labirentinde dişi sıçanlara göre daha iyi performans sergiledikleri bildirilmiştir (10, 11). Uzamsal görevlerdeki öğrenme yeteneği ve bellek bakımından bu cinsiyet farklılığının altında yatan mekanizma her ne kadar tam olarak anlaşılammış olsa da kadınlarda ve dişi sıçanlarda ki bu azalan performansın, denemeler süresince artan strese bağlı olarak artmış kortikosterondan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (12).

Tiroid hormonları hücre düzeyde, hücre farklılaşması, gelişmesi ve olgunlaşması gibi olaylarda kritik etkilere sahiptirler (13). Bu doğrultuda merkezi sinir sistemi (MS-S)'nin normal gelişimi ve fonksiyonları üzerinde de etkilerinin olduğu bilinmektedir (14). Gelişimsel dönemdeki hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroid hormon seviyesi bozukluklarında, beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16). Bu değişikliklerin, hipokampüsün önemli rol oynadığı öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerde bozulmalara ve nörolojik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Yetişkin dönemde de tıpkı gelişimsel dönemde gözlemlenen tiroid hormon seviyesi bozukluklarında olduğu gibi, biliş-

sel süreçlerde bozulmaların olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (17, 18). Hipotiroidili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, tiroid hormon eksikliğinin dikkat, öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonları etkilediği ve depresyona eğilimi artırdığı gösterilmiştir (19). Bu bulgu gelişimsel dönemde oluşturulan deneysel hipotiroidili sıçan modeli çalışmalarının sonuçları ile de desteklenmiştir.

Hipokampüs bağımlı uzamsal öğrenme ve bellek işlevi hipokampal sinaptik plastisiteden kaynaklandığı için, hipertiroidizmde öğrenme ve bellek işlevinin bozulacağı beklenir. Hipertiroidin bilişsel işlevleri bozduğu yönünde çalışmalar bulunmakla birlikte, hipertiroidili erkek ve dişi sıçanlar arasında uzamsal öğrenme ve bellek performansı bakımından farklılık olup olmadığı araştırılmamıştır.

Hipertiroidili erkek ve dişi sıçanlar arasında uzamsal öğrenme performansının araştırılmamış olması nedeniyle, bu çalışmada 21 gün boyunca İp L-Tiroksin uygulanarak hipertiroidi oluşturulan erkek ve dişi sıçanlarda, öğrenme ve bellek performansı değişiklikleri araştırılarak değişikliğin mekanizmasına açıklık getirilmesi ve literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları ve Gruplama

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 09.01.2013 tarih ve 13/13sayılı onayı ile ve Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden sağlanan Wistar Albino cinsi vücut ağırlıkları 100-200 gr olan 2 aylık genç sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada "Deney Hayvanları Kullanım ve Etik İlkeler" prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuştur. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen gösterilmiştir. Çalışma erkek kontrol (EK), erkek hipertiroidi (EHT), dişi kontrol (DK) ve dişi hipertiroidi (DHT) olmak üzere 4 grup üzerinde gerçekleştirildi ve her bir grup için 12 adet sıçan kullanıldı.

Hipertiroidi oluşturma

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

Serum T4 Düzeylerinin Ölçümü

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

Morris Su Tankı Testi

Morris su tankı testi için 180 cm çapında, 75 cm yüksekliğinde paslanmaz çelikten yapılmış silindir bir su tankı kullanıldı. Tank, sıcaklığı 22 ± 2 oC olacak şekilde, renkli bir mürekkep ile opaklaştırılarak 50 cm derinliğine kadar su ile dolduruldu. Bir CCD kamera hayvanların yüzme süresince tank içindeki hareketlerini kaydetmek için tankın merkezi üzerine gelecek şekilde tavana monte edilip kayıtlar NOLDUS izleme ve kayıt sistemine (Noldus, Leesburg, VA) aktarıldı. Morris su tankı testi 4 gün öğrenme denemeleri, 5. gün ise probe denemesi şeklinde çalışıldı. Sıçanlar 4 gün boyunca öğrenme denemelerinde, her gün 4 farklı kadrandan (20 dk aralıklarla) suya bırakıldı ve suyun 1-2 cm altında gizli olan platformun yerini öğrenmeleri için her bir sıçan 1 dk yüzdürülerek takip edildi. Bu süre içinde platformu bulamaması durumunda hayvan platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15 sn süresince beklemesi sağlandı. 5. gün ise probe testinde platform çıkarılarak sıçanların hedef kadrandaki geçirdikleri zaman kaydedildi. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadrana göre daha fazla süre bulunması beklendi. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapıldı.

NOLDUS izleme ve kayıt sistemi ve uygun yazılımı kullanılarak sıçanların platforma yüzme hızı, kaçış süresi, yüzme mesafesi, platforma olan ortalama uzaklık ve her kadranda bulunma süresi kayıt altına alındı.

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

İstatistiksel Değerlendirme

Morris Su Tankı Testi sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS Version 16 paket programı ile Windows 7 Bilgisayar Programında günler arası karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerle ANOVA testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı-

lık için olasılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

Bulgular

Serum T4 düzeyleri

Morris su tankı denemelerinden hemen sonra hipertiroid ve kontrol grubuna ait sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örneklerinde serum T4 düzeyleri ölçüldü. Elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Erkek ve dişi hipertiroidili grupların T4 değerleri, erkek ve dişi kontrol gruplarının T4 değerlerinden anlamlı ölçüde yükselme göstermiştir.

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

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

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

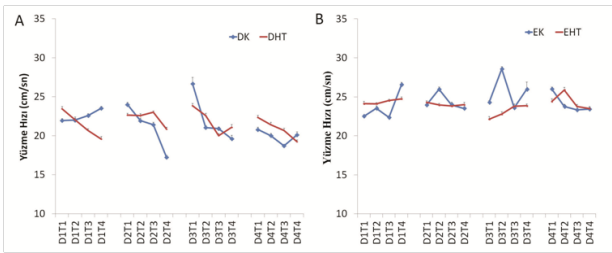
Hipertiroidin Yüzme Hızına Cinsiyete Bağlı Etkisi

Yüzme hızının cinsiyet ve gruba göre değerleri Şekil 1A ve 1B'de gösterilmiştir. Hipertiroidi durumu yüzme hızı üzerine anlamlı etki (Gün*Triall*Durum: $F_{9,540}=2,20$; $p<0,05$) göstermiştir. Hipertiroidili sıçanlar kontrol grubu sıçanlara göre daha yavaş yüzmüşlerdir. Ayrıca cinsiyet faktörü de yüzme hızı üzerine anlamlı etki (Triall*Cinsiyet: $F_{3,180}=7,05$; $p<0,001$) göstermiştir. Erkek sıçanlar dişi sıçanlara göre platformda daha hızlı yüzmüşlerdir. Yüzme hızı parametresi bakımından değerlendirildiğinde, hipertiroidi durumu dişi sıçanlarda gözlenen yavaş yüzme hızını azaltmıştır.

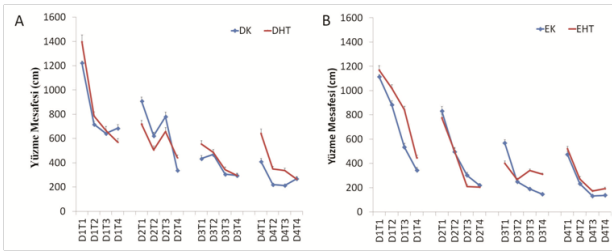
Hipertiroidin Kaçış Süresine Cinsiyete Bağlı Etkisi

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresinin (platformu bulma süresi) grup ve cinsiyete göre değerleri, Şekil 2A ve 2B'de gösterilmiştir. Tüm gruplar platformun yerini birinci günden dördüncü güne doğru daha kısa süre içerisinde bulmuştur. Bu veri sıçanların

platformun yerini öğrendiğini göstermektedir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi yapıldığında anlamlı gün (Gün etkisi: $F_{3,180}=67,55$; $p<0,001$) ve trial (Trial etkisi: $F_{3,180}=52,40$; $p<0,001$) etkisi bulunmuştur. Hipertiroidi durumu kaçış süresi üzerine anlamlı etki (Trial*Cinsiyet*Durum: $F_{3,180}=3,43$; $p=0,018$) göstermiştir. Cinsiyet faktörü de kaçış süresi üzerine anlamlı etki (Trial*Cinsiyet: $F_{3,180}=2,73$; $p=0,045$) göstermiştir. Dişi sıçanlar erkek sıçanlara göre daha uzun sürede platformun yerini bulmuştur. Kaçış süresi bakımından değerlendirildiğinde, hipertiroidi durumu dişi sıçanlarda gözlenen uzamış kaçış süresini artırmıştır.



Şekil 1- Morris Su Tankı Dişi(A) ve Erkek Sıçanların (B) Yüzme Hızı Grafiği: Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirilmiştir. DK: Dişi Kontrol, DHT: Dişi Hipertiroidi, EK: Erkek Kontrol, EHT: Erkek Hipertiroidi.

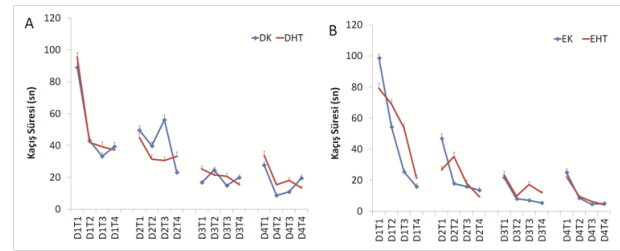


Şekil 2. Morris Su Tankı Dişi(A) ve Erkek Sıçanların(B) Kaçış Süresi Grafiği: Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirilmiştir. DK: Dişi Kontrol, DHT: Dişi Hipertiroidi, EK: Erkek Kontrol, EHT: Erkek Hipertiroidi.

Hipertiroidinin Yüzme Mesafesine Cinsiyete Bağlı Etkisi

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan yüzme mesafesinin grup ve cinsiyete göre değerleri, **Şekil 3A** ve **3B**'de gösterilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi yapıldığında anlamlı gün (Gün etkisi: $F_{3,180}=83,97$; $p<0,001$) ve trial (Trial etkisi: $F_{3,180}=77,95$; $p<0,001$) etkisi bulunmuştur. Cinsiyet faktörü yüzme mesafesi üzeri-

ne anlamlı etki (Gün*Trial*Cinsiyet: $F_{9,540}=2,99$; $p<0,05$) göstermiştir. Dişi sıçanlar erkek sıçanlara göre daha uzun mesafe katederek platformun yerini bulmuştur. Hipertiroidi durumu ise yüzme mesafesi üzerine cinsiyet farklılığı bakımından anlamlı bir etki (Gün*Trial*Cinsiyet*Durum: $F_{9,540}=0,62$; $p>0,005$) göstermemiştir. Cinsiyet farklılığı öğrenme performansı üzerinde anlamlı bir etki oluşturmuştur. Dişi sıçanlar erkek sıçanlara göre daha uzun mesafe katederek platformun yerini bulmuştur. Ancak cinsiyetin etkisi hipertiroidi durumundan etkilenmemiştir.

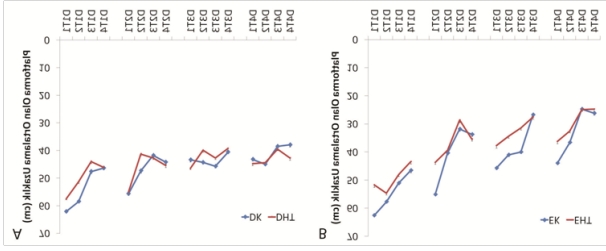


Şekil 3. Morris Su Tankı Dişi(A) ve Erkek Sıçanların(B) Yüzme Mesafesi Grafiği: Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirilmiştir. DK: Dişi Kontrol, DHT: Dişi Hipertiroidi, EK: Erkek Kontrol, EHT: Erkek Hipertiroidi.

Platforma Olan Ortalama Uzaklık

Gruplar arasında yüzme hızı parametresi bakımından farklılıklar olduğu zaman kaçış süresi ve yüzme mesafesi bu parametreden etkilenir. Çünkü yüzme hızı motor fonksiyonların göstergesidir. Bu durumda yüzme hızından bağımsız bir parametre olarak bilinen platforma olan ortalama uzaklık değerlerinin öğrenme performansının değerlendirilmesinde kullanılması daha uygundur. Platforma olan ortalama uzaklık değerleri **Şekil 4A** ve **4B**'de gösterilmektedir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi yapıldığında anlamlı gün (Gün etkisi: $F_{3,180}=84,32$; $p<0,001$) ve trial (Trial etkisi: $F_{3,180}=75,14$; $p<0,001$) etkisi bulunmuştur. Cinsiyet faktörü platforma olan ortalama uzaklığı anlamlı (Gün*Cinsiyet: $F_{3,180}=10,16$; $p<0,001$, Trial*Cinsiyet: $F_{3,180}=5,42$; $p<0,001$) derecede etkilemiştir. İlerleyen gün ve trialde dişi sıçanların platforma olan ortalama uzaklıkları erkek sıçanlara göre daha fazladır. Bu veri dişi sıçanların platforma daha uzak mesafede yüzdüklerini ve platformu daha geç sürede bulduklarını ifade etmektedir. Cinsiyet faktörünün bu etkisi hipertiroidi durumundan (Gün*Cinsiyet*Durum: $F_{3,180}=0,36$;

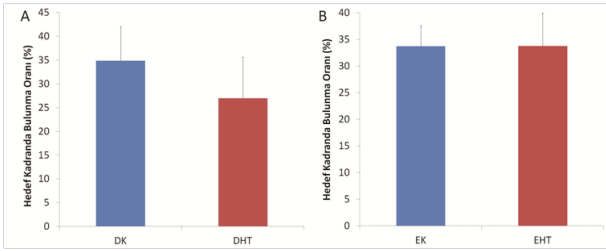
$p>0,05$) etkilenmemiştir.



Şekil 4. Morris Su Tankı Dişi(A) ve Erkek Sıçanların(B) Platforma Olan Ortalama Uzaklık Grafiği: Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirilmiştir. DK: Dişi Kontrol, DHT: Dişi Hipertiroidi, EK: Erkek Kontrol, EHT: Erkek Hipertiroidi.

Hipertiroidinin Hedef Kadranda Bulunma Oranına Cinsiyete Bağlı Etkisi

Bellek performansını değerlendirmede kullanılan hedef kadranda geçirilen zaman yüzde değerlerinin cinsiyet ve gruba göre değerleri, **Şekil 5A** ve **5B**'de gösterilmektedir. Bellek performansının göstergesi olan prob denemelerinde, hipertiroid grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p=0,023$) bir azalma göstermiştir. Ayrıca cinsiyet farklılığının hipertiroid durumundaki bu azalmayı arttırdığı (Durum*Cinsiyet: $p=0,020$) gözlenmiştir. Dişi hipertiroidili sıçanların hedef kadranda bulunma oranlarının daha az olduğu gözlenmiştir.



Şekil 5. Morris Su Tankı Dişi(A) ve Erkek Sıçanların(B) Hedef Kadranda Bulunma Oranı Grafiği: Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirilmiştir. DK: Dişi Kontrol, DHT: Dişi Hipertiroidi, EK: Erkek Kontrol, EHT: Erkek Hipertiroidi.

Tartışma ve Sonuç

Tiroid hormonlarının vücut metabolizmasındaki genel etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu üzerinde de pek çok etkileri vardır. Bu

nedenle tiroid bezinin hipo veya hiperfonksiyonu kognitif ve nörolojik disfonksiyonlara neden olur (14). Bu nedenle bu çalışmada hipertiroidi oluşturulmuş erkek ve dişi sıçanlar arasında öğrenme ve bellek performansları araştırılmıştır.

Kemirgenlerde öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesi, özellikle yer-yön bulma öğrenmesi olan uzamsal öğrenmenin test edilmesinde, doğal yüzücü olması ve yüzmenin onlar için fazladan stres oluşturmaması nedeniyle Morris su tankı testi tercih edilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada da sıçanlarda öğrenme ve bellek performansının değerlendirilmesi için MST testi kullanılmıştır (20).

Çalışma bulguları, hipertiroidili sıçanların kontrol grubu sıçanlara göre daha yavaş yüzdüğünü göstermektedir. Hipertiroidi durumundaki bozulmuş oksijen tüketimi ve egzersiz intoleransı, hipertiroidili sıçanlardaki yavaş yüzme performansını açıklamaktadır (21). Ayrıca erkek sıçanların dişi sıçanlara göre daha hızlı yüzerek platformun yerini öğrendikleri bulunmuştur. Morris su tankı ile yapılan uzamsal davranış testlerinde erkeklerin daha iyi olmasını erkek hayvanların yüzmede (lokomotor aktivitede) dişilerden daha başarılı olması ile ilişkilendirmişlerdir (22). Bu nedenle, bu çalışmada da "erkeklerin lokomotor aktivitede daha iyi olabileceği" göz önünde bulundurulmuş, hayvanların yüzme hızları değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde erkek ve dişi sıçanların yüzme hızları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu nedenle, yüzme hızı bakımından gruplar arası farklılıklar bulunmasına bağlı olarak, yüzme hızından etkilenmeyen bir parametre olan platforma olan ortalama uzaklık parametresi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar dişi sıçanların platforma daha uzak yüzdüklerini ve erkek sıçanlara göre daha kötü öğrenme performansı gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular daha önceki çalışmalarımızla uyumludur(23). Erkeklerde bulunan yüksek testosteron hormonunun erkekteki uzamsal öğrenme performansını arttırdığı, dişi östrojen seviyesindeki değişkenliklerin öğrenme ve hafıza performansını farklı etkileyeceği bildirilmektedir. Healy ve arkadaşları Morris su tankı testinde, gizli platforma ulaşma süresinde önemli bir cinsiyet farklılığının olmadığını, fakat östrus siklusundaki dişi hayvanların platformun yerini bulmada daha fazla yüzme çabası gösterdiğini bildirmiştir (24). Proöstrus fazındaki dişilerin diğer fazdaki dişilere göre daha iyi bellek bulgusu verdiği diğer bir Morris su tankı çalışmasının bulgularına

ters düşmektedir (25), fakat proöstrus fazındaki sıçanların ya da eksojen östrojen verilen sıçanların uzamsal stratejide iyi olduklarını gösteren çalışmalar ile uyusmaktadır (26). Erkek sıçanlarda daha iyi öğrenme performansının izlenmesi, erişkin nörogenezi ile ilişkili olabilir. Erişkin nörogenezi insan dahil pek çok memeli türünde oluşmaktadır (27) ve proliferasyon, migrasyon ve farklılaşma olarak gruplandırılır. Erişkin nörogenezi önceki nöron sayılarını değiştirebilir. Hipokampusdaki bu yeni nöronlar hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek ile ilişkilidir (28). Hipokampus bağımlı öğrenme aktivitelerinde yeni hücrelerin etkinliğini araştıran çalışmalarda, Morris su tankı testlerinde hippocampus bağımlı öğrenmede hipokampal nörogenezin arttığı gösterilmiştir (29). Stres, üreme dönemi, gonadal hormonlar gibi faktörler erişkin dentat girusunda nörogenez regülasyonunu etkilemektedir. Geniş bir tür farklılığında uzamsal performans cinsiyet etkisi, genelde erkeklerin dişilerden daha iyi olması şeklindedir.

Hipertiroid gruplar kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde zayıf öğrenme ve bellek performansı göstermiştir. Tiroid hormonu yetersizliği, davranışsal değişiklikler ve bilişsel bozukluklara yol açar. Hormon eksikliği ve fazlalığı, tiroid α reseptörü olmayan farelerde davranışsal inhibisyonu arttırmış, uzamsal öğrenme ve bellek bozukluklarına neden olmuştur (30). Neonatal gelişim aşamalarında aşırı tiroid hormonunun sıçan hipokampal oluşumunda belirgin nörokimyasal ve morfolojik değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin fonksiyonel önemini anlamak için, uzamsal öğrenme ve uzun dönemli güçlenme (UDG) çalışmasında, T3 verilen hayvanlarda UDG yanıtlarının azaldığı ve neonatal hipertiroidizmde hipokampal UDG'nin bozulduğu gösterilmiştir (31). Hipotiroidili sıçanlarda da öğrenme ve UDG'de bozulma olduğu bildirilmiştir (32) ve bu hipotiroidili sıçanlar tiroid hormonu ile tedavi edildiğinde UDG'deki bu bozukluğun düzeldiği gözlenmiştir. Yapmış olduğumuz daha önceki bir çalışmada, erişkin hipertiroidili sıçanlarda dentat girus nöronlarının plastisitesinde değişiklik olduğunu, hipertiroidili sıçanların elektrofizyolojik analizlerinde zayıflamış girdi-çıkı ilişkileri olduğunu ve hipertiroidili sıçanların uzamsal olarak daha kötü performans gösterdiğini bildirdik (33). Graves hastalığı oluşturulan bir çalışmada sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında, bellek ve yürütücü işlevlerde önemli bozukluklar kaydedilmiş, graves hastalığı olan hasta grubunda, depresyon belirtilerinin yanında

ayrıca hastaların bilişsel işlev bozuklukları saptanmıştır (34).

Sonuç olarak, hipertiroidinin hipokampal bağımlı öğrenme ve bellek performansını her iki cinsiyette de farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir. Bellek fonksiyonları değerlendirilmesi her iki cinsin aynı performansa sahip olduğunu göstermesine rağmen, dişi sıçanların hipertiroidi durumundan daha fazla etkilenmesi, dişi sıçanların tiroid hormon seviyelerine daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Jarrard LE. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. Behavioral and neural biology 1993;60:9-26.
2. Herron CE, Lester RA, Coan EJ, et al. Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. Nature 1986;322:265-8.
3. Morris R, Garrud P, Rawlins J, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature 1982;297:681-3.
4. Dagi TF, Poletti CE. Reformulation of the Papez circuit: absence of hippocampal influence on cingulate cortex unit activity in the primate. Brain research 1983;259:229-36.
5. Kimura D. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. Current opinion in neurobiology 1996;6:259-63.
6. Bell EC, Willson MC, Wilman AH, et al. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. Neuroimage 2006;30:529-38.
7. Astur RS, Tropp J, Sava S, et al. Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation. Behavioural brain research 2004;151:103-15.
8. Woolley DG, Vermaercke B, de Beeck HO, et al. Sex differences in human virtual water maze performance: Novel measures reveal the relative contribution of directional responding and spatial knowledge. Behavioural brain research 2010;208:408-14.
9. Andersen NE, Dahmani L, Konishi K, et al. Eye tracking, strategies, and sex differences in virtual navigation. Neurobiology of learning and memory 2012;97:81-9.
10. Jonasson Z. Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2005;28:811-25.
11. Saucier D, Shultz S, Keller A, et al. Sex differences in object location memory and spatial navigation in Long-Evans rats. Animal cognition 2008;11:129-37.
12. Méndez-López M, Méndez M, López L, et al. Spatial working memory learning in young male and female rats:

- involvement of different limbic system regions revealed by cytochrome oxidase activity. *Neuroscience research* 2009;65:28-34.
13. Koibuchi N, Chin WW. Thyroid hormone action and brain development. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000;11:123-8.
 14. Dos Reis-Lunardelli EA, Castro CC, Bavaresco C, et al. Effects of thyroid hormones on memory and on Na⁺, K⁺-ATPase activity in rat brain. *Current neurovascular research* 2007;4:184-93.
 15. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. *Endocrine reviews* 1993;14:94-106.
 16. Rami A, Rabié A. Delayed synaptogenesis in the dentate gyrus of the thyroid-deficient developing rat. *Developmental neuroscience* 1990;12:398-405.
 17. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1997;21:925-35.
 18. Fundaro A. Behavioral modifications in relation to hypothyroidism and hyperthyroidism in adult rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 1989;13:927-40.
 19. Kopp P, Kitajima K, Jameson JL. Syndrome of resistance to thyroid hormone: insights into thyroid hormone action. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1996;211:49-61.
 20. Hayashi F, Takashima N, Murayama A, et al. Decreased postnatal neurogenesis in the hippocampus combined with stress experience during adolescence is accompanied by an enhanced incidence of behavioral pathologies in adult mice. *Molecular brain* 2008;1:22.
 21. Kimura H, Kawagoe Y, Kaneko N, et al. Low efficiency of oxygen utilization during exercise in hyperthyroidism. *Chest* 1996;110:1264-70.
 22. Keeley RJ, Tyndall AV, Scott GA, et al. Sex difference in cue strategy in a modified version of the Morris water task: correlations between brain and behaviour. *PloS one* 2013;8:e69727.
 23. Bitiktas S, Kandemir B, Tan B, et al. Adult-onset hyperthyroidism impairs spatial learning: possible involvement of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *NeuroReport* 2016;27:802-8.
 24. Warren SG, Juraska JM. Spatial and nonspatial learning across the rat estrous cycle. *Behavioral neuroscience* 1997;111:259.
 25. Packard MG, Teather LA. Intra-hippocampal estradiol infusion enhances memory in ovariectomized rats. *Neuroreport* 1997;8:3009-13.
 26. Chow YMC. Adult hippocampal neurogenesis and cell activation are regulated by sex differences in spatial learning: University of British Columbia; 2012.
 27. Knoth R, Singec I, Ditter M, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PloS one* 2010;5:e8809.
 28. Leuner B, Gould E. Structural plasticity and hippocampal function. *Annual review of psychology* 2010;61:111-40.
 29. Glasper ER, Gould E. Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function. *Hippocampus* 2013;23:303-12.
 30. Wilcoxon JS, Nadolski GJ, Samarut J, et al. Behavioral inhibition and impaired spatial learning and memory in hypothyroid mice lacking thyroid hormone receptor α . *Behavioral brain research* 2007;177:109-16.
 31. Pavlides C, Westlind-Danielsson A, Nyborg H, et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Experimental brain research* 1991;85:559-64.
 32. Hosseini M, Hadjzadeh MA-R, Derakhshan M, et al. The beneficial effects of olibanum on memory deficit induced by hypothyroidism in adult rats tested in Morris water maze. *Archives of pharmacological research* 2010;33:463-8.
 33. Taşkın E, Artis AS, Bitiktas S, et al. Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats. *Neuroendocrinology* 2011;94:218-27.
 34. Jabłkowska K, Karbownik-Lewińska M, Nowakowska K, et al. Working memory and executive functions in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Psychiatria polska* 2008;42:249-59.