



T. C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

**PERİNATAL DÖNEMDE UYGULANAN PROPİLTİURASİLİN RATLARIN  
ÖĞRENME VE BELLEK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihal HATİPOĞLU

KAYSERİ 2007



T. C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

**PERİNATAL DÖNEMDE UYGULANAN PROPİLTİURASİLİN RATLARIN  
ÖĞRENME VE BELLEK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihal HATİPOĞLU

Danışman  
Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

KAYSERİ-2007

## **KISALTMALAR:**

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CBZ: karbimazol

CP: cerebral palsi

DEKAM: Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

FDA: Food and Drug Administration

hCG: human koryonik gonadotropin

İUGR: intrauterin gelişme geriliği

L-T4: levotiroksin

L-T4+PTU: önce levotiroksin sonra propiltiurasil verilen grup

MMI: metimazol

PTU: propiltiurasil

RIA: radyo immuno assay

SD: standart deviyasyon

SGA: doğum yaşına göre düşük ağırlık

sn: saniye

ST4: serbest T4

ST3: serbest T3

TBG: tiroksin bağlayan globulin

TPO: tiroid peroksizomal antikoru

TT4: total T4

TT3: total T3

US: ultrasonografi

X:ortalama

## TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 2.2 :</b>	Gebelikte tirotoksikoz nedenleri	6
<b>Tablo 2.1 :</b>	Hipertiroidizmin anne ve fetusa etkileri	7
<b>Şekil 2.1 :</b>	Morris su tankı	23
<b>Tablo 4.1 :</b>	Annelerin gebelik haftasına göre vücut ağırlığı değişimleri	28
<b>Şekil 4.1 :</b>	Gebelik süresince annelerin kilo artışları karşılaştırmaları	28
<b>Tablo 4.2 :</b>	Yavruların ilk altı haftadaki vücut ağırlığı değişimleri	29
<b>Şekil 4.2 :</b>	Yavruların laktasyon sonrası haftalık kilo artışlarının karşılaştırılması	29
<b>Şekil 4.3 :</b>	Denemelerden önce yavruların vücut boyutlarının karşılaştırılması	30
<b>Tablo 4.3 :</b>	Annelerin gebelik sonunda bakılan tiroid hormon değerleri	31
<b>Şekil 4.4 :</b>	Annelerin gebelik sonrası tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması	31
<b>Tablo 4.4 :</b>	Laktasyon sonrasında yavruların tiroid fonksiyon testleri	31
<b>Şekil 4.5 :</b>	Yavruların laktasyon sonrası tiroid fonksiyon testler	32
<b>Tablo 4.5 :</b>	Gebeliğin 15. gününde LT4 verilen grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması	32
<b>Tablo 4.6 :</b>	Grupların platformu bulma süreleri açısından karşılaştırmaları	33
<b>Tablo 4.7 :</b>	Grupların platformlu yarı alanda geçirdikleri sürelerin karşılaştırmaları	33
<b>Tablo 4.8 :</b>	Beşinci gün denemede platformlu yarı alanda kalma süresi (sn)	35
<b>Tablo 4.9 :</b>	Deneğin platformu bulmak için geçtiği kadrans sayısı	35
<b>Tablo 4.10:</b>	Platformu bulmak için geçen toplam süreler (sn)	36
<b>Tablo 4.11:</b>	Yarı kadranda geçen toplam süreler (sn)	36
<b>Tablo 4.12:</b>	Kontrol grubunda günlere göre denemelerdeki platformu bulma sürelerinin (sn) karşılaştırılması	37
<b>Tablo 4.13:</b>	Kontrol grubunda günlere göre denemelerdeki platformlu yarı kadranda geçirdikleri süre (sn)	37

Tablo 4.14:	Kontrol grubunda deneme süresi ortalamalarının günlere göre karşılaştırması	38
Tablo 4.15:	LT4+PTU grubunda günlere göre denemelerdeki platform bulma sürelerinin (sn) karşılaştırılması	38
Tablo 4.16:	LT4+PTU grubunda günlere göre denemelerdeki platformlu yarı kadranda geçirdikleri süre (sn)	39
Tablo 4.17:	Tekrarlayan günlerde LT4+PTU verilen grupta platform bulma süresi ve platformlu yarı kadranda geçirilen sürelerin ortalamalarının karşılaştırması	39

## PERİNATAL DÖNEMDE KULLANILAN PROPİLTİURASİLİN RATLARIN ÖĞRENME VE BELLEK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

### **ÖZET**

**Amaç:** Gebelikte annenin hipotiroidizmi hem insane hem de ratlarda beyin fonksiyonlarını bozer fakat nörogelişim üzerine annenin hipertiroidizmi yada propiltiurasil (PTU) tedavisinin etkileri hakkında çok az bilgi vardır. PTU gestasyonel hipertiroidizmin tedavisi için sıklıkla kullanılan antitiroid ilaçtır. Bu çalışmada amaç yenidoğan ratlarda öğrenme ve hafıza üzerine PTU'nin etkisini belirlemektir.

**Gereç ve yöntem:** Gebe Winstar Albino ratlar üç gruba ayrıldı. 1.grup; kontrol, 2. grup: gestasyonun 6. günü ve postnatal 28.günler arasında 5 ppm PTU içme suyuna karıştırılarak verildi. Üçüncü gruba gestasyonun 5 ve 15. günleri arasında L-tiroksin 10mg/100g olacak şekilde gavajla verilip sonrasında gebelik sonlanıncaya kadar PTU 5 ppm dozunda içme suyuna karıştırılarak verildi. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için kanlar annelerden gestasyonun sonunda, yavrulardan ise laktasyonun sonunda alındı.

**Bulgular:** ikinci ve 3. gruptaki anneler ve 2. gruptaki yavrular hipotiroidik iken kontrol grupları ve 3. grubun yavruları ötiroidik olarak değerlendirildi. Yavrularda uzaysal öğrenmeyi değerlendirmek için Morris su tankı kullanıldı. Morris su tankı testinde, kontrol grubu ve 3. gruptaki yavrular tekrarlayan denemelerde, platforma ulaşmak için iyi performans gösterdiler, bu çevre ipuçlarını nasıl kullanacaklarını öğrendiklerini gösterdi. İkinci gruptaki yavrular muhtemelen nörodavranışsal gelişimleri bozulduğu için platformu bulamadılar. Üçüncü gruptaki yavrular kontrollerle karşılaştırıldığında öğrenme düzeylerinin daha az olduğu bulundu. Bu bulgu ya erken gestasyonel hipertiroidimin yada PTU tedavisinin yavruların uzaysal öğrenme yeteneklerini bozduğunu gösterir.

**Sonuç:** İkinci grup kontrolle karşılaştırıldığında perinatal hipotiroidizmin nörodavranışsal gelişim ve kognitif fonksiyonları bozduğu anlaşıldı. PTU ile tedavi nörodavranışsal gelişimi etkiler ve uzaysal öğrenmeyi zorlaştırır. Üçüncü grupta uzaysal öğrenemede bozulmanın nedeni erken gestasyonel peryoddaki hipertiroidizm yada PTU kullanımı olabilir fakat hangisinin uzaysal öğrenmeyi bozduğu belirsizdir.

**Anahtar kelimeler:** Perinatal hipotiroidizm, gestasyonel hipertiroidizm, PTU tedavisi, uzaysal öğrenme.

# EFFECTS PROPILTIOURACIL ON RATS LEARNIG AND MEMORY FUNCTION USED IN PERINATAL PERIOD

## **ABSTRACT**

**Aim:** Maternal hypothyroidism during pregnancy impairs brain function both in human and rat offspring, but little is known regarding the influence of maternal hyperthyroidism or propyl thiouracil (PTU) treatment on neurodevelopment. Propylthiouracil is a frequently used antithyroid drugs for the treatment of gestational hyperthyroidism. The aim of the present study was to determine the effects of PTU' on learning and memory in neonatal rats.

**Material and Methods:** Pregnant Wistar Albino rats were divided into three equal groups; 1 st group; control, 2nd group: given drinking water which contains 5 ppm of PTU between gestational day (GD) 6 and postnatal day 28. Third group was given with gastric gavaj that contains L-thyroxin of 10mg/100g between GD 5 and 15 days, than they were given 5 ppm of PTU until the end of gestational period. Blood was collected from dams at the end of the gestation and from offsprings at the end of lactation period to determine thyroid functions.

**Result:** Second and 3rd groups dams and 2nd group offspring were determined as hypothyroid but control and 3<sup>rd</sup> group offspring were found as euthyroid. Morris water maze was used to assess effects of spatial learning on offspring. In Morris water maze test, control and 3<sup>rd</sup> group offspring showed higher performance in reaching the platform in repetitive trials; this indicates that they learned how to use environmental cues. Second offspring group could not find the platform because of their possible impairment in neurobehavioral development. Third group compared with control and their learning performance has found to be decreased. This finding indicates that either early gestational hyperthyroidism or PTU treatment impairs spatial learning in offspring.

**Conclusion:** When compared with the controls in the second group, perinatal hypothyroidism led impairment in neurobehavioral development and cognitive function. Treatment with PTU affected neurobehavioral development and difficulty in spatial learning. At the third group, the reason of impairment in spatial learning can be resulted by hyperthyroidism during the early gestational period or PTU use but we could not explain which of these was the cause of spatial impairment.

**Key words:** Perinatal hypothyroidism, gestational hyperthyroidism, PTU treatment, uzaysal öğrenme.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları metabolik dengenin sağlanması yanında beyin gelişiminde önemli role sahiptirler. Yapılan pek çok çalışmada özellikle beyin gelişimi için önemli olan perinatal dönemde hipotiroidiye maruz kalınmasının ciddi ve düzeltilemeyen nörolojik geriliklere yol açtığı gösterilmiştir (1,2).

Gebelik döneminde görülen endokrinopatiler arasında ikinci sırada yer alan hipertiroidi tedavisinde propiltiurasil (PTU) ve metimazol (MMI) kullanılmaktadır. Her iki ilacında gebelikte plasentadan ve laktasyon döneminde süttten geçtiği bilinmektedir (3).

Daha önce metimazolün gebelikte kullanımı ve yan etkileri ile ilgili nispeten yeterli çalışmalar yapılmıştır (4). Ancak daha sıklıkla tercih edilen PTU'in bu dönemde kullanımı ve özellikle fetus için güvenlik derecesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Prenatal dönemde PTU'e bağlı oluşan hipotiroidi direkt beyin gelişimini etkileyeceği için IQ dahil, öğrenme ve bilişsel fonksiyonları bozabilir. Perinatal dönem ve özellikle laktasyonda ilacın süte geçme özelliğinden dolayı aynı etkileri bu dönem için de beklemek mümkündür (5).

Çalışmanın temel amacı gebelik döneminde ve laktasyon döneminde kullanılan PTU'in gebelik sürecine ve fetus gelişimi üzerine etkilerini incelemek ve böylece ilaç güvenilirliğini değerlendirmektir. Ayrıca perinatal dönemde PTU ile gelişecek olan hipotiroidinin yenidoğan beyin gelişimine olumsuz etkilerini öğrenme ve kognitif fonksiyonları değerlendirerek ortaya koymakta amaçlanmıştır. Gebeliğin

ilk döneminde hipertiroidi etkisine maruz kalmış yavru ratların beyin gelişimlerini de benzer şekilde değerlendirmekte diğer bir hedeftir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI**

Çoğu ilaçların insanlarda teratojenik etkili olduğu özellikle talidomid çağından sonra hem hastalar hem de doktorlar arasında iyice anlaşılmıştır. Kadınların gebelikte bebeklerine etki etmediğine inandığı ilaçların % 24' ünün major malformasyon oluşturma riskine sahip olduğu ve bu riskinde talidomidin oluşturduğu riske eşit büyüklükte olduğu gösterilmiştir (6).

Gerçekte genel popülasyonda major malformasyon riski % 1-3 arasındadır. Gebelikte kullanılan ilaç teratojenik etkili olmasa bile bebeğin malformasyon riski yüksektir. Dolayısıyla bu şekilde yanlış algılamanın bir sonucu olarak, kadınların büyük çoğunluğu hayatlarını tehdit eden bir durum varlığında bile ilaç kullanımını reddedmektedirler.

Bu durumun önüne geçebilmek için özellikle gebelik döneminde kullanılan pek çok ilaç hakkında ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. Ancak tiroid hastalıkları sık olarak görülmesine rağmen gebelik ve laktasyon döneminde hastalığın kendisinin veya tedavisinde kullanılan ilaçların etkileri konusunda yeterince çalışma yapılmamıştır.

### **2.2. GEBELİK VE TİROİD**

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki popülasyonda sık gözlenir ve kadınlarda 4-5 kat daha fazladır. Hipo ve hipertioridizm menstruel bozukluklar, düşük riskinde artma,

spermatogenez bozuklukları ve bebeklerde uzun süreli etkileşimlere yol açabilmektedir.

### 2.2.1. Gebelik ve Tiroid Fizyolojisi:

Gebelikte tiroid bezi vaskularitesi artar, bir miktar hiperplazi oluşur. Eğer iyot alımı sınırdan veya yetersizse tiroid bezinin iyotu yakalaması artar. Gebelikte günlük iyot alınımı en az 200 µg olmalıdır. Tiroid bezi kanlanmasının artması ve human koryonik gonadotropin (hCG) ile tiroid uyarısı sonucu volümde bir ölçüde artış saptanabilir. Tiroid hormonları albümin, transtiretin ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile taşınırlar. Dolaşan T4'ün % 68'i, T3'ün % 80'i TBG ile bağlanır. Gebelikte albümin ve transtiretin düzeyi düşerken, TBG sentezi ve yarı ömrü artar. TBG artışıyla paralel olarak total T4 (TT4), total T3 (TT3) yükselir, serbest düzeyler % 20 artar. İkinci ve üçüncü trimesterde tiroid hormonları stabil kalır. Terme yakın dönemde serbest T4 (ST4) düzeyi gebe olmayan kadınlardan % 10-15 düşük düzeydedir (7,8).

### 2.2.2. Fetal Tiroid Fonksiyonları:

Fetal tiroid 10-12. haftalıktan itibaren iyot yakalamaya, T4 ve TSH sentezine başlar. Önemli ölçüde tiroid hormon sentezi 20. gebelik haftasında başlar. Fetal ST4 ve TT4 düzeyi adult düzeye 36. haftada ulaşır. TSH daha yüksek, TT3 daha düşüktür. ST4 düzeyiyle fetal beyin hücrelerine penetre olan T4 sağlanmış olur, beyin gelişimi intrasellüler T3 dönüşümü ile sağlanır. Fetüs özellikle ilk trimesterde ve 2. trimester ortasına dek anne tiroid hormonlarına bağımlı durumdadır. Terme doğru plasental T4 geçişi oldukça azalmıştır (7).

## 2.3. GEBELİKTE TİROİD PROBLEMLERİ

### 2.3.1. Hipotiroidizm:

Tarama çalışmalarına göre gebelerin yaklaşık % 2.5'unda TSH yükselmesi saptanmıştır. İyot eksikliği bulunmayan bölgelerde en sık neden Hashimoto tiroiditidir. Ancak iyot eksikliği hala pekçok bölge için önemli bir hipotiroidi nedenidir.

*a) Klinik Bulgular:* Gestasyonel hipertansiyon ve sezaryanla doğum oranı yüksektir. Plasental abrupsiyon, anemi ve postpartal kanama gözlenebilir.

Fetal açıdan en önemli yönü beyin gelişiminin etkilenmesidir. Maternal hipotiroidizmle birlikte çocuklarda bilişsel fonksiyonlarında bozulma olduğu bilinmektedir (1).

**b) Tanı:** Belirgin hipotiroidik gebelerin ancak % 20-30'unda hastalığı tanımlayan semptomlar vardır. Laboratuvar çalışması olarak TT4, ST4 düşük, TSH yüksek saptanır. Eğer santral hipotiroidi varsa TSH yükselmez.

**c) Tedavi:** Belirgin hipotiroidi olgularında levotiroksin (L-T4) başlanır. Ayrıca günde 250 µg iyot alacak kadar diyet düzenlenmelidir (9).

### **2.3.1.1. Fetal-Neonatal Hipotiroidi**

Maternal iyot eksikliği, iyot yüklenmesi, ilaçlar, (PTU, MMI, lityum, amiodaron ve kobalt), blokan tip TSH reseptör antikoları, kontrolsüz maternal tirotoksikozaya bağlı neonatal geçici santral hipotiroidi ve maternal-fetal Pit-1 eksikliği ana sebeplerdir. Fetal hipotiroidi olgularında fetal kalp hızının normal olması, kemik yaşı geriliği, fetal hareketlerde azalma, guatr vardır (10).

Tedavisi intra amniotik veya kord yoluyla levotiroksin uygulanmasıdır (1).

### **2.3.1.2. Maternal Hipotiroidizm ve Çocuk Gelişimi**

a) Hipotiroidik annelerin çocuklarında nörogelişimsel izlem 1971 yılında yayınlanmış ve bebeklerde kontrol gruba göre 7 yaşta IQ düşüklüğü saptanmıştır (11).

b) Gebelerde anti tiroid peroksizomal antikor (anti TPO) pozitifse spontan düşüklerin 2-4 kata yakın yüksek olduğu bulunmuştur (12).

c) Yirmibeşbin gebe kadın 17.gebelik haftasında tiroid hormonları ölçülmüş ve anneler 3 gruba ayrılmış. Birinci grup ; gebelik öncesi tanı almış ve gebelikte tedaviyi sürdüren hastalar (n :14). İkinci grup ; gebelikte tedavi almayan hipotiroidili anneler (n :48). Üçüncü grup TSH düzeyi normal olan anneler (n :124). Sosyoekonomik, eğitim düzeyi yönünden eşit olan çocuklarda 8±0.5 yaşında psikometrik değerlendirme yapılmıştır. Hiçbir çocukta kalıcı veya geçici hipotiroidi yoktu. Birinci grupta full IQ skoru 110.9±3 iken, ikinci grupta 100.1±2.2, üçüncü grupta 106.7±1.1 bulunmuştur. Tedavisiz grupta IQ düşüklüğü kontrol gruba göre daha fazla idi. Kontrol grubu IQ değerine göre 1 SD sapma 2 kat fazla idi (%35'e karşı %18). 2 SD 3 kat fazla idi (%13'e karşı %4). Düzenli tedavi alan anne grubunda 1 SD altında sadece 1 bebek vardı, 2 SD altında bebek yoktu. Regresyon analizinde anne ST4 düzeyleri ile

IQ arasında önemli ilişki mevcuttu ( $p=0.025$ ). Anti TPO antikolları ile korelasyon bulunmadı (13).

d) Gebeliğin 12.haftasında ST4 düzeyi ölçülen 222 çocuk 10 aylıkta mental psikomotor gelişim testlerine alınmış. Eğer ST4 düzeyi 10. persentil altında ise gecikmiş psikomotor gelişimi 5.8 kat artmaktadır (14).

e) Gebelikte subklinik hipotirodi saptanan anne bebeklerinde 6-12 ay arası mental gelişim indeksi düşük bulunurken 24 aylıkta bu fark kaybolmaktaydı (15).

Maternal tiroid hastalıklarının kendisi fetus ve yenidoğanın başta zeka gelişimi olmak üzere pek çok sistemini etkilemesinin yanı sıra tedavide kullanılan ilaçlarında etkisi vardır.

### 2.3.2. Hipertiroidizm:

Gebelikte hipertiroidi % 0.1 ile % 0.4 arasında görülür ve % 85-92'ını Graves hastaları oluşturur (9). Gestasyonel tirotoksikoz nedenleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Gebelikte tirotoksikoz nedenleri

---

1-İntrinsek Tiroid Hastalıkları
Graves hastalığı
Toksik adenom
Subakut tiroidit
2-İatrojenik Hipertiroidizm
Aşırı tiroid hormon alınımı
Terapötik
Suni
3-Gestasyonel Tirotoksikoz
Multiple gestasyon
Hiperemesis gravidarum
Hidatiform mole

---

**Graves Hastalığı:** Gebelikte hipertiroidizmin ensik nedenidir. Gebelikte ortaya çıkan Graves hastalığı ilk trimestrda şiddetli seyrederken, ikinci yarıda giderek

düzelir. Bazı olgularda doğumdan sonra Graves hastalığı ortaya çıkabilir. Çarpıntı, iritabilite ve sıcak intoleransı gibi hipermetabolik bulgular hem gebelikte hem de hipertiroidizmde gözlenebilmektedir. Oftalmopati ve dermopati gebelikte nadir görülür. Tiroid muayenesinde üzerinde üfürüm duyulan veya duyulmayan guatr dikkati çeker. Gestasyonel tirotoksikozlarda guatr bulunmaz. Hipertiroidi tablosunun anneye ve fetusa olumsuz etkileri gözlenir (Tablo 2.2) (16).

Tablo 2.2 : Hipertiroidizmin anne ve fetusa etkileri

Maternal	Fetal
Düşük	Prematurite
Prematur doğum	IUGR, SGA
Gebelikte oluşan hipertansiyon ve preeklampsi	Guatr
Abropsiyö plasenta	Hipotiroidizm
Tiroid krizi	Ölü doğum
Konjestif kalp yetmezliği	Hipertiroidizm
	Geçici santral hipotiroidizm
	Konjenital malformasyonlar (ilaca bağlı ve bağımsız)

Premature doğum tedavisiz annede % 88, parsiyel tedavide % 25, yetersiz tedavide % 8 oranında izlenir. Ölü doğum ise benzer şekilde % 50, % 16 ve % 0 oranındadır (16).

**Laboratuvar Çalışmaları:** Artmış TT4, FT4 düzeyiyle birlikte surpese TSH düzeyi tanıyı destekler. TSHR antikör çalışması ve anti TPO düzeyi en önemli tanı kriterleridir (17).

**Tedavi:** Gebelikte blokağ replasman tedavisi uygulanmaz (18).

**a) Antitiroid İlaçlar:** Tionamid grubu propitiurasil ve metimazol kullanılır. İodine organifikasyonu ve tiroid peroksidaz ile iodotirozin kenetlenmesini önler. PTU ile 7, MMI ile 8 haftada maternal tiroid fonksiyonlarını normale döndürürler. PTU proteine daha çok bağlandığı için plasentayı daha az geçer. Terapotik düşük yaptırılacak gebelerde yapılan bir çalışmada PTU'in daha az geçtiği saptanmıştır. Buna karşılık perfüze plasental çalışmasında PTU ile MMI'ün eşit geçtiği

gözlenmiştir. Genel olarak PTU 600 mg/gün, MMI 40 mg/gün dozu aşılmaz. Gebeliğin sonlarına doğru Graves hastalığı düzelirken ilaç dozu azaltılır hatta kesilebilmektedir (19).

- b) **Beta-Adrenerjik Blokerler:** Taşikardi, çarpıntı ve terleme gibi adrenerjik belirtileri azaltmak için kullanılır.
- c) **İodid:** Fetal- neonatal hipotiroidi riski nedeniyle oldukça az kullanılır.
- d) **Cerrahi:** Yüksek doz tionamidle kontrol edilemeyen, tionamidlerin her ikisinde allerjik intolerant, ilaç kullanmakta katılımsız veya bası oluşturan guatr bulunan hastalarda cerrahi yola başvurulur.
- e) **Radyoaktif İyot Tedavisi:** Gebelikte kontrendikedir.

### 2.3.2.1. Fetal-Neonatal Tirotoksikoz

Graves hastalığı gebelikte % 0.2 oranında görülür, hastaların % 0.6-1'inde ise fetal neonatal hipertiroidizm tablosu oluşur. Hipertiroidi tablosu ilk kez gebelikte gelişen, bilinen Graves hastalıklı ve gebelikte antitiroid ilaç verilen, antitiroid tedavi ile remisyonda olanlar ve daha önce ablasyon tedavisi yapılanlar risk gruplarını oluşturur. TSH reseptörlerinin cevabı 2. trimestrda başladığı için fetal tirotoksikoz bu dönemde başlar. Annelerde tiroid reseptörünü uyaran antikörlerin yanısıra TSH reseptör blokan antikörleride bulunur. Klinik tablo bu ikisi arasındaki dengeye bağlıdır (20).

### 2.3.2.2. Fetal Hipertiroidizm:

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), prematur doğum, fetal taşikardi (>160/dk), kalp yetmezliği, guatr, ileri kemik yaşı, kraniosinostoz, artmış fetal hareketler, fetal hidrops, fetal ölüm görülür. Fetal tirotoksikoz son trimestrda belirginleşir. Fetal tedavide PTU ve beta bloker kullanılır (20).

### 2.3.2.3. Neonatal Hipertiroidizm:

Doğumda veya annenin kullandığı antitiroid ilaçların temizlenmesine bağlı olarak 5-10 günde ortaya çıkar. Klinik olarak taşikardi, aritmi, takipne, kalp yetmezliği, guatr, hipereksitabilite, jitterness, aşırı iştaha rağmen ağırlık alamama, karaciğer-dalاک büyüklüğü, lenfadenopati, dik sabit bakış, göz kapağı retraksiyonu, periorbital ödem, jinekomasti, kusma, ishal, ateş, terleme, eritem, takipne, sistemik-pulmoner



hipertansiyon, şilotoraks, indirekt veya konjuge hiperbilirubinemia, polisitemi, trombositopeni saptanır. Kemik yaşı ileri gitmiştir, fontanel küçüktür, kraniosinostoz gelişebilir. Tanı için tiroid hormon testleri, tiroid ultrasonu (US), kemik yaşı ölçülür. Tedavide propiltiurasil başlanır. Propranalol kalp hızını düzeltir. Bebeğe yeterli sıvı , kalori verilir (21).

#### 3.3.2.4. Maternal Hipertiroidi ve Çocuk

- a) Spontan konjenital malformasyonlar toplumda % 2-5 oranında görülür. Japonya'da ilk trimestrda tedavi almayan anne bebeklerinde % 6 (imporfere anus, anensefali, yarık damak), tedavi alanlarda % 1.7 (kulak lobu malformasyonu, omfalosel) malformasyon bulunmuştur. Ancak bu gözlem diğer çalışmalarla teyid edilmemiştir (22).
- b) Maternal hipertiroidi ve nörogelişimsel durum 54 000 gebe üzerinde yapılmış gebelik öncesinde hipertiroidik olan annelerin bebeklerinde cerebral palsi (CP) riski 4.9 kat yüksek bulunmuştur. Enterasan olan gebelikte hipertiroidik durumunda bu risk artmamaktadır. Ancak aşırı tedavi sonucu guatr, hipotiroidi, tirotoksikozu izleyen geçici santral hipotiroidi vakalarında, olumsuz nörolojik gelişim olabileceği unutulmamalıdır (23).

## 2.4. ANTİTİROİD İLAÇLAR VE GEBELİKTE KULLANIMLARI

Yaklaşık her 1000-2000 gebede bir hipertiroidi görülür (7). Tüm dünyada gebelik hipertiroidisi için tionamidler kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) PTU gebelerde daha çok tercih edilir. Bunun nedeni; karbimazol ve metimazole karşılaştırıldığında süt ve plasentaya daha az geçtiği, daha az fetal teratojenik etkisinin olduğu ve fetal–neonatal hipotiroidi oluşturma olasılığının daha düşük olduğuna inanılmasıdır. Bu görüşlerin hiçbiri yapılan çalışmalarla kanıtlanamamıştır (24).

### 2.4.1. Tionamidlerin Farmakokinetiği

Gebe ve gebe olmama durumunda tionamidlerin farmakokinetikleri hipertiroidizmde tavsiye edilecek ilacın belirlenmesi açısından önemlidir. Tionamidler tiroid glandında konsantr olmaya başladıktan sonra ilk olarak tiroid peroksidazın inhibisyonu yoluyla

tiroid hormon sentezini engeller. PTU ayrıca periferik T4-T3 dönüşümünü de engellemektedir. Tionamidlerin ana inhibitör etkisi dolaşımdan daha çok tiroid dokusunda gösterdikleri inhibisyon etkisiyledir.

PTU'nun hem oral hemde intravenöz uygulanmasından sonraki absorpsiyon yarı ömrü 60-75 dakikadır ve yaklaşık 1 saatte elimine olur. Pik plazma konsantrasyonunda 1-2 saatte ulaşır ve tek doz oral alınımından maksimum 3 saat sonra tiroide iyot organikasyonunu inhibe ederek etkisini gösterir. PTU'nun biyoyararlılığı %53-88 ve serumda aktivasyon süresi 12-24 saattir (25).

PTU'de MMI'de tamamen gastrointestinal sistemden emilir ve karaciğer, böbrek ve barsaklar yoluyla atılır.

#### **2.4.2. Tionamidlerin Gebelerdeki Farmakokinetiği**

PTU ve MMI'nin gebe olan ve olmayanlarda arasında farmakokinetik olarak fark olup-olmaması değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte hipertiroidik gebelerde her iki ilacın metabolizma ve eksresyonunun değiştiğine inanılır. 6 hipertiroidik gebe kadında, üçüncü trimesterde serum PTU düzeyleri oral alımdan sonra radyoimmunoassayle ölçülmüş ve gebe olmayanlarla arasında fark görülmemiştir. PTU'nun kantitatif düzeyi postpartum dönemle karşılaştırıldığında üçüncü trimesterde daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni gastrointestinal absorpsiyonda azalma, volüm dağılımında değişiklik, antepartum PTU'nun biotransformasyon ve salınımında artış olabilir (26).

MMI'nin değerlendirildiği çalışmalarda 7 hipertiroidik gebe takibe alınmış, farklı trimesterlerde oral karbimazol (CBZ) uygulamasından sonra plazma klirensi daha yüksek, yarı ömrü daha kısa, dağılım volümü daha düşük olarak bulunmuştur (27).

Fetus düşünüldüğünde PTU ve MMI'nin potansiyel olarak zarar verebileceği doz bilinmemektedir. Sonuç olarak anneyi etkili tedavi edebilecek en düşük doz uygulanmalıdır. Her iki ilacında plasentaya eşit geçtiği ve fetal dolaşım ve tiroid dokusuna eşit düzeyde ulaştığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar PTU'nun MMI'ye göre plasentaya daha az geçtiği ve ikinci olarak daha fazla olarak proteine bağlandığı şeklindeki önceki bilgilere terstir. Ek olarak PTU ve MMI'nin fetal hipotiroidizm ve guatrı indüklemeye riskinin eşit olduğu görülmüştür (3).

Gardner ve arkadaşları gebelik döneminde PTU'nun umbilikal kord değerlerinin maternal değerlerden daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bunun nedeni olasılıkla fetal

ilaç metabolizması daha yavaş, ilacın plasental transportu, fetal doku ve organlara yayılımı daha yavaş (26).

Mortimer ve arkadaşları PTU'in serum proteinlerinden kısa bir süre ayrılması ve plasental atılımın hızlı olması anneden fetusa aktif transporta neden olur ve bu transfer gebeliğin sonunda doğru artıyor gibi görünmektedir (28).

#### 2.4.3. Thionamidlerin Teratojenik ve Olumsuz Etkileri

Yan etkiler MMI ile doz ilişkili olarak görülürken, PTU ile böyle bir ilişki bulunamamıştır. Gebelerde minor ve major yan etkilerin sıklığında iki ilaç arasında bir fark görülmemiştir. Hastaların yaklaşık %5'inde minor yan etki gelişir ve bunlar papüller ürtikeryal döküntü, eklem ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve saç dökülmesidir. Bu minor yan etkiler eğer kütanözse ve kaşınma varsa antihistaminik önerilir yada eğer gebe değilse ve radyoaktif iyot verilebilecekse tedavi kesilir.

Daha ciddi yan etkileri; agranülositozis, hepatotoksisite, lupus benzeri eritem şeklinde vaskülarite neden olabilir (25).

ABD de gebelerde MMI ile ilişkili yan etkilerden dolayı, PTU tercih edilir. MMI ve CBZ ile ilişkili bir fetal skalp defekti olan aplazia kutis geliştiği bildirilmiştir. Son zamanlarda MMI embriyopatisi tanımlanmış ki bu, yüz anomalileri ve koanal atrezi ile karakterizedir. Büyüme geriliği, gelişimsel anomali, özefagial atrezi ve trakeözefagial fistül, meme gelişiminde yetersizlik de bildirilmiştir. Gianantonio ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MMI almış 241 gebe kadın kontrolle karşılaştırılmış, 2 infantta MMI embriyopatisi ile ilişkili major anomali geliştiği görülmüştür (4).

PTU'in MMI'e tercih nedeni PTU tedavisinde teratojenik etkisi yoktur anlamına gelmez. PTU tedavisi almış 99 gebe kadın ve MMI tedavisi almış 36 gebe kadın kohort çalışması ile retrospektif olarak değerlendirilmiş ve konjenital anomali sıklığı PTU'de % 3.0, MMI'de % 2.7 olarak belirlenmiştir (29).

Yapılan hayvan çalışmalarında PTU'in fetal hipotiroidiyi induklediği, hasarlanmış sinaptik transmiseyona sekonder nörolojik fonksiyonları kalıcı olarak etkilediği gösterilmiştir. PTU'e bağlı klinik pratikte çok sayıda veri vardır ve ilacın kesilmesi ile bu etki normale dönmektedir (5).

Fetus gebeliğin ilk yarısında tiroid hormon desteği için anneye bağlıdır. PTU ve MMI'ün beyin gelişimi üzerine etkisinin olup-olmadığı tartışmalı bir durumdur.

Sadece 30 yıllık takipler mevcut olup ve buna göre PTU'in çocukta intellektüel gelişimi engeleyici hiçbir yan etkisi görülmemiştir (30). MMI ile ilgili büyük çalışmalarda ve yavrularda tiroid hormonlarının eksikliği ile ilgili herhangi bir yan etki görülmemiş ve entelektüel fonksiyonlar etkilenmemiştir (31).

#### **2.4.4. Emzirme Döneminde Antitiroid İlaçlar**

MMI kullanımında maternal dozun sadece %0.14'ünün süte geçtiği gösterilmiştir. Hem PTU hem de MMI süte geçer fakat PTU'in proteinlere kuvvetli bağlanma özelliğinden dolayı süte daha az geçtiğine inanılır. MMI ve CBZ ise hem proteinlere daha az bağlandıkları hem de suda daha iyi çözündükleri için süte daha çok geçerler. Yapılan bir çalışmada PTU için maksimum 600mg/gün, MMI için 20mg/gün, dozunda kullanımın neonatal tiroid fonksiyonlarında bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (32).

Azizi ve Hedayati tarafından doğumdan sonraki 3-8 ay içinde tanı almış 88 laktasyon dönemindeki tirotoksik kadın ve bebeklerini inlemişlerdir. MMI'ün maksimum 30 mg/gün kullanımında anne supratheropötik ve hipotiroid olsa bile neonatal tiroidin etkilenmediği görülmüştür (33).

PTU'in MMI ile karşılaştırıldığında süt/plazma konsantrasyon oranı çok daha düşük (0.1). 11 kişiyi içeren küçük bir çalışmada laktasyonda antitiroid ilaç alan annelerin bebeklerinde neonatal tiroid fonksiyonları etkilenmiş görülmektedir. Üç yenidoğanda TSH adult üst aralığında bulunmuştur. Anneleri 600-750 mg/gün dozunda PTU kullanan bebeklerde emme döneminde bir etkilenme olmadığı gösterilmiştir (34).

#### **2.4.5. PTU'in Deney Hayvanlarındaki Etki Mekanizmaları**

PTU'in laboratuvar hayvanlarında beyin gelişimi üzerine etkilerinin şu anahtar mekanizmalarla oluşabildiği düşünülmektedir (35).

1. Tiroperoksidaz inhibisyonu: tiroperoksidaz (TPO) okside edici, çok alt grubu olan bir enzimdir. PTU, MMI ve tiourasili içeren tiöürelin ilaçlar, tiroid peroksidazın iyodu aktifleştirme ve tiroglobuline transferini inhibe ederler. Bu kilit olay tiroid hormonlarının dolaşımdaki düzeylerini son derece azaltır.
2. Tip 1 deiodinaz inhibisyonu: Bu enzim karaciğer gibi periferal organlarda T4'den T3 dönüşümünü sağlarlar. PTU bu enzime kovalan bağlanarak enzim aktivitesini

geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Böylece büyük oranda dolaşımdaki T3 düzeyinin azalmasına neden olur.

3. Tiroid hormonunun dokulardaki düzeyini azaltır: Tiroid hormonunun serum konsantrasyonu ve doku düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

4. Tiroid hormonuna cevap veren genlerdeki ekspresyon değişiklikleri: Dolaşımdaki tiroid hormonları beyin gelişiminde spesifik genlerdeki ekspresyonu değiştirir. Bu tiroid hormon cevabı beyin gelişiminde önemli olan proteinleri kodlayan genlerdir.

5. Beyinde kalıcı yapısal anomaliler: tiroid hormon yetersizliği direkt etki ile beyinde kalıcı hasar oluşturuyor. Korpus kallozum, serebellum, hipokampus ve diğer beyin yapılarını etkiliyor.

6. Davranış anomalileri: PTU hipotiroidizme neden olarak pek çok davranışı etkilenmektedir. Hayvan deneylerinde maruziyetin zamanı ile ilgili olarak kompleks motor ve kognitif bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda prenatal tiroid hormon eksikliğinin açık alan testinde hipoaktiviteye, postnatal tiroid hormon eksikliğinin bu teste hiperaktiviteye neden olduğu gösterilmiştir.

PTU ve MMI teratojenik etkilerinden ziyade fetal hipotiroidi gelişimine neden olabildikleri için Food and Drug Administration (FDA) tarafından sınıf D ilaç olarak kabul edilmektedir.

Antitiroid ilaçların anne karnındaki fetus üzerine yukarıda sayılan özellikleri arasında en önemli olanı nörolojik gelişim üzerindeki kalıcı etkileridir. Bu etkiler başta öğrenme ve bellek olmak üzere beynin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler.

## **2. 5. ÖĞRENME VE BELLEK**

Beynin bilgileri alması ve bunların nöral ağlarda işlenmesi öğrenme, bilginin depolanıp yeniden kullanılabilmesi hafıza olarak tanımlanır. Öğrenme sinir sisteminin yüksek fonksiyonları arasında yer alır. Öğrenme sayesinde deneyimlere dayanarak davranışlar değiştirilebilir, dolayısıyla ihtiyaçları daha iyi karşılayabilecek uyum gerçekleştirilmiş olur.

Bireyin çevresinden gelen dış uyarılar, kimyasal, elektriksel ve yapısal değişiklikler ile nöronlarda yeni sinaptik bağlar geliştirirler. Öğrenme ile geliştirilen bu nöronlar arası bağlar tekrarlar ve araştırmalar ile kuvvetlenir. Bellek, sinirsel aktivitenin sonucunda

nöronlar arasında sinaptik ileti kapasitesinde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır (36).

Öğrenme sırasında gerçekleşen işlemler:

1-Belleğe alma:

- Kodlama
- İlişkilendirme

2. Depolama:

- Kalıcı hale getirme,
- Yeniden yapılandırma

3. Hatırlama:

- Tarama

### 2.5.1. Öğrenme Tipleri (37)

En sık kullanılan sınıflandırma şekli:

- 1- Nonasosiyatif öğrenme
  - a. Habitüasyon (alışma)
  - b. Sensitizasyon (hassaslaştırma)
- 2- Asosiyatif öğrenme
  - a. Şartlı refleks
  - b. Operan şartlandırma
- 3- Refleksiv öğrenme

#### 2.5.1.1. Nonasosiyatif Öğrenme:

Canlı tek bir uyaran hakkında bilgi edinilir.

Habitüasyon: Hafızanın en basit formudur. Uyarı tekrarladıkça bu uyarana karşı duyuşal nöronlarda oluşturulan nörosinaptik uyarıcı potansiyeller giderek azalmaktadır (38). Bir süre sonra denek uyarana alışır ve uyarana karşı oluşun cevaplar düşünmeden otomatik olarak yapılmaya başlanır.

Sensitizasyon: Eğer tekrarlayan uyaran hoş veya hoş olmayan başka bir uyararla verilirse, o uyarana karşı daha güçlü bir elektiriksel cevap gelişir ve öğrenme kuvvetlenir (39).

### 2.5.1.2. Asosiyatif Öğrenme

Canlı bir uyarının diğer bir uyarana ilişkisi öğrenilir.

a- Şartlı refleks (klasik koşullanma): Asosiyatif öğrenmenin en klasik örneğidir. Tek başına cevap vermeyen bir uyarana başka bir uyarana tekrarlayıcı bir şekilde verilirse bir süre sonra tek başına verildiğinde de cevap oluşturmaya başlıyor. Bir başka ifade ile organizma bir tip uyarana diğeriyle eşleştirmeyi öğrenir. Klasik şartlanmada şartlı ve şartsız uyarının zamanlaması kritiktir. Şartlı uyarana mutlaka şartsız uyarandan önce gelmelidir. Bu süre ortalama 0.5 saniyedir (40). Bu şekilde öğrenme ilk olarak Rus fizyolog ve psikolog Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır. Davranışsal olarak nötral bir uyarana destekleyici bir uyarana birlikte verildiğinde oluşmaktadır. Pavlov deneyinde önce zil çalınması ardından et gösterilmesi ile salya salgılanmasına şartlandırmış, sonrasında sadece zil sesi duyulmasının bile salya salgılanmasını uyardığını göstermiştir. Burada fizyolojik bir uyarana verilen basit bir refleks yanıt, fizyolojik olmayan bir uyarana ile yer değiştirmiştir. Besinin ağza alınmasını salyanın salgılanması için fizyolojik bir uyarandır. Ancak bir süre sonra sadece besinin görülmesi de salya salgılanmasını uyarır. Bu koşullu bir reflekstir. Bu koşullu refleks her defasında besinin verilmesinden hemen önce zil çalınarak koşullanmayla daha da geliştirilebilir. Tekrarlayan denemeler sonrasında sadece zilin çalınması salyanın salgılanmasına neden olur. Bu öğrenme işlevinde serebral korteks devrededir (41).

b- Operan şartlandırma (enstrümental koşullanma): Bir ödül verme ya da bir ceza karşılığında bazı görevlerin yerine getirilmesi öğretilir. Klasik şartlanmada iki farklı uyarana arasındaki ilişki öğrenilirken, burada davranış ve onun karşılığı arasındaki ilişki öğrenilir. Her iki öğrenme tipinde de zaman aralığı önemlidir (42). Verilen ödül davranışın terarlanmasını kolaylaştırıcı pozitif pekiştirici bir unsur iken, ceza negatif bir pekiştirici olarak o davranıştan uzaklaşmayı sağlar (43). Örneğin denek düğmeye her basışında ödüllendirilirse bunu yapmaya devam ederken, düğmeye basarken acı duyması halinde artık bu davranışı yapmamaya başlar (41). Bu koşullanma istenmeyen durumun düzeltilmesi için kliniklerde kullanılır. Örneği kronik alkoliklere, alkol alımı ile birlikte emetik verilerek, bağımlıların alkol alımı ile birlikte bulantı ve kusma duyguları eşleştirilir. Böylece kişinin alkol alımını engellenebilir.

**2.5.1.3. Refleks Öğrenme:** Sözel ve sembolik zeka gerektirmeyen sadece el ve fiziksel beceri kullanılarak oluşturulan öğrenme şeklidir.

### **2.5.2. Hafıza ve Hafıza Tipleri**

Geçmişteki olayları bilinçli yada bilinçsiz düzeyde tekrar hatırlama yeteneğidir. Hafızada depolama işlemi bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar, saatler ve günlerce sürebilir. Bu işlev için beyinde elektriksel ve kimyasal olaylar arasında çeşitli etkileşimler ve yeni internöral bağlatıların oluşmasıyla gelişen mekanizmalar görev alır. Bu durum oldukça uzun zaman alabilir. Öğrenilen bilginin depolanması sırasında bilginin %1'i seçilir, ancak beynin bilgi depolama kapasitesi sınırsızdır. Depolanan bilgide öncelik sırası kişiden kişiye değişir (44).

Hafızanın oluşmasında üç basamak söz konusudur;

- kısa süreli (primer) hafıza
- orta süreli (sekonder) hafıza
- uzun süreli (tersiyer) hafıza

#### **2.5.2.1. Kısa Süreli Hafıza:**

Öğrenmeden hemen sonraki saniye veya birkaç dakika boyunca sürer. Klasik örnek telefon rehberine baktıktan sonra numarayı çevirinceye kadar geçen süre içinde hatırlamaktır. Bu hafızaya sürekli yeni bilgiler geldiğinden eskisi maskelenir ve kısa sürede silinerek kaybolur yada hipokampusta bir miktar saklandıktan sonra uzun süreli hafızaya aktarılır. Bilgilerin çoğunun ses olarak kaydedildiği kısa süreli hafızada tek seferde dokuz şey saklanabilir. Ancak çoğu kez yedi şeyden fazlası hatırlanamaz. Kısa süreli hafızanın ilk görevi bilgiyi kısa süre içinde olsa depolamak, ikinci görevi zihinsel işlemleri yapmaktır. Çalışma belleği olarak da adlandırılan bu hafıza bellek ile örtüşmektedir. Her ikisi de sınırlı ve geçicidir.

Kısa süreli belleğe gelen bilgi önemsizse unutulur, ancak bilgiyi korumak için tekrar edilirse kodlanarak yada uzun süreli bellekteki bilgilerle ilişkilendirilerek bilgi işlenir (45).

#### **2.5.2.2. Orta Süreli Hafıza:**

Bilgilerin bu belleğe yerleşmesi dakikalar hatta haftalarca sürebilir. Bilgile 30 dakika ila 3 saat içinde bu hafızaya yerleşirler. Burada saklanan anılar geri çağrılıp



hatırlanmazsa zamanla kaybolur ya da izler sürekli hale getirilirse uzun süreli belleğe kaydedilir. Kapasitesi yüksektir ve bilgiler burada yıllarca tutulabilir. Bilgilerin geri çağrılıp kullanılması yavaş ve hatırlanması zordur. Primer hafızadan farklı olarak kodlama yapılır ve detaydan daha çok genellemeler şeklinde depolanır. Eğer tekrarlanmazsa daha önceki veya sonraki bilgi ile karıştırılarak unutulabilir (40). Yapılan çalışmalarda presinaptik uçlar yada postsinaptik zarlarda birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar süren kimyasal değişikliklerin bu hafızanın temeli olduğu ortaya konulmuştur (36).

### **2.5.2.3. Uzun Süreli Hafıza:**

Özellikle iyi öğrenilmiş bilgiler buraya yerleşir ve bu çok zaman alır. Bilgilerin buraya kaydedilmesi için çok sık tekrar gerekir. Kapasitesi sınırsız olduğundan yaşam boyunca yeni bilgiler depolanabilir. Görüntüler, sesler, kokular kısaca bildiğimiz her şey burada saklanır. Sözcükler işitildikleri hali ile değil kelime anlama ile depolanır. Buradaki bilgiler asla unutulmaz ancak bilgi uygun biçimde kodlanmamış ve uygun yere yerleştirilmemişse geri getirmede sorun yaşanabilir. Uzun süreli bellek için sinir sisteminde meydana gelen değişiklik sinaplardaki kimyasal değişikliklerden çok yapısal değişikliklerin sonucudur (36).

Bu değişiklikler;

- Vezikül boşalma bölgelerinin sayısında artış
- Transmitter taşıyan veziküllerin sayısında artış
- Presinaptik uç sayısında artış
- Dentritlerde yapısal değişiklikler

Böylece uzun süreli hafızanın oluşmasında sinapların sinyal iletim yetenekleri artırılmış olur.

İnsanda hafıza dört karakteristik özellik gösterir;

- 1- Hafıza; kısa süreli hafıza, orta ve uzun süreli hafıza şeklinde basamakları takip edilerek ve devamlı değişimi içererek oluşur.
- 2- Kısa süreli hafıza; yansıyan devre, presinaptik ve postsinaptik kolaylaştırma şeklinde ilgili nöronal gruptaki uyarı devreleri değişiklikleri ile oluşur.

3- Uzun süreli hafızada beyinde nöronal yapıda ve devrelerde fiziksel ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelir. Fiziksel değişiklikler serebral korteksin birden fazla değişik bölgelerinde meydana gelir. Kortekste hafıza ile ilgili nöronal devreler hipokampus ve limbik sistemdeki devrelerle iletişim halindedir. Sinapslarda kullanmaya bağlı gelişen değişiklikler; sinapsın hipertrofisi, dentrit çapı dolayısıyla iletim hızında artma ve yeni sinapsların oluşumunu içermektedir. Uzun süreli hafıza oluşumunda gözlenen biyokimyasal değişikliğin de temelinde RNA sentezinde dolayısıyla ilgili protein sentezinde artıştır. Duyusal impulslar sayesinde protein sentezinin yanında sinaplardaki modifikasyonlar da etkilenir. Böylece sinapsların gelişimi ve devamlılığı sağlanır.

4- İşlevsel hafıza veya uzak geçmişle ilgili referans hafıza oluşumunda farklı nöronal mekanizmalar etkilidir (41, 46).

### **2.5.3. Hafıza Tipleri**

Tüm bu sınıflamaların dışında hafıza deklaratif ve rerefleksiv olarak iki tipe ayrılır.

a) Deklaratif (Semantik: eksplisit, episodik) hafıza:

Olayların bilinçli bir şekilde hatırlanmasını ifade eder. Kişi, yer, nesne ve olguları hatırlamak için gereklidir (37). Yalnızca bilinçlilik durumunda hatırlanır ve medyal temporal lob bu işte görev alır. Devam eden olayların anlık hatırlanması veya günler öncesinde yaşanan olayın kısa süreli hatırlanmasını içeren çalışan hafıza (working memory) ve uzak geçmişteki olayların hatırlanmasını içeren referans hafızayı da içine alır. Çalışan hafıza fikir ve düşüncelerin sıraya konması ve gelecek hakkında plan yapmayı sağlar (47).

b) Refleksif (prosedurel: implisit, bilinçsiz, kapalı) hafıza:

Yargılamaya ait çeşitli yeteneklerin toplamını yansıtır. Beceri, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve nonasosiyatif öğrenmeyi içerir. Bilgiler farkına varılmadan edinilir ve temporal lobdan bağımsız olarak, serebellum, bazal ganglionlar, amigdala ve korteksin özellikle frontal lobu olmak üzere bazı alanları görev alır. Bir işlenim nasıl yapılacağına ait bilgiler işlemsel bellekte uzun zaman alan basamaklardan geçer ve hatırlaması kolaydır.

#### **2.5.4. Hafıza ve Öğrenmeden Sorumlu Beyin Yapıları**

Değişik biçimlerde tanımlanan hafıza tipleri beyinin farklı bölgelerindeki nöronal aktiviteler ile oluşur. Hafıza oluşumunda frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar, hipokampus ve limbik sistem ve bunlar arasındaki nöronal ağlar görev yapar. Anlık hafızadaki bilgilerin uzun süreli hafızaya aktarılması için kodlama, hipokampus, entorhinal, peririnal ve parahipokampal korteks kısımları, hipokampusun diensefalon ile bağlantıları ve talamus hafızanın oluşumunda görev alırlar.

Talamus, hafıza ile ilgili bilgileri prefrontal korteks aracılığı ile kodlayarak depolanmak üzere ön beyne gönderir.

Hipokampus, öğrenme ve hafıza olaylarının en önemli fonksiyon gösteren birimdir. Serebral korteksin, lateral ventriküllerin ventral yüzlerini oluşturmak üzere yukarı ve içe kıvrılıp uzanmış parçasıdır Bir ucu amigdaloid çekirdeklerine bitişikken, diğer kenarlardan biri temporal lobun ventromedial korteksini oluşturan parahipokampal girus ile kaynaşır (36). Sol hipokampus korteksi dil ve sözel işlevlerle; sağ hipokampus korteksi sözel olmayan, uzamsal yeteneklerle ilgilidir. Hipokampus, yeni olayları ve olayların niteliksel özelliklerini biriktirir. Öğrenme sırasında dentrit proliferasyonları ve spesifik nöron ağları oluşumu meydana gelir (48).

Amigdala; yüksek seviyeli emosyonel ve motivasyonel aktivitelerin oluşumunda önemlidir. Burada koşullu refleks şeklinde öğrenmeler oluşur (48).

Frontal loblar; sol prefrontal alanlar hafızanın kodlanması ile ilgili olup, sağ bölge anımsama ile ilgilidir (49).

#### **2.5.6. Hafıza İle İlgili Nörokimyasallar**

Beyinden başta asetilkolin olmak üzere birçok nörotransmitter salgılanır. Asetilkolin eksitator etkilidir. Norepinefrin, beyin aktiviteleri ve uyanıklılık durumunun artırılmasını kontrol eder. Gama amino butirik asit (GABA), beynin temel inhibitörüdür. Uzun süreli davranış ve hafızadan sorumlu bölgelerde nitrik oksit tespit edilmiştir. Dopamin, serotonin, norepinefrin ve glutamat öğrenmeyi sağlayan diğer nörotransmitterlerdir. Öğrenmede etkili nörohormonlar ise; enkefalinler, vazopresin, adrenokortikotropik hormon, epinefrin, endorfin, anjiyotensin II ve nörotensindir (50).

## 2.5.7. Deney Hayvanlarında Öğrenmenin Test Edilmesinde Kullanılan Metodlar

**2.5.7.1. Morris yüzme testi (Morris water maze):** kemirgenlerde kognitif fonksiyonların test edilmesinde kullanılan geçerli bir yöntemdir. İlk kez 1980-1982 yıllarında Prof Richard Morris tarafından tanımlanmış ve spasyal öğrenme ve hafızanın araştırılmasında kullanılmıştır. Başlangıçta opaklaştırılmış su ile doldurulmuş yuvarlak bir tank olarak geliştirilen bu model zamanla modifiye edilmiştir (51). Bu test özellikle sıçan ve fare modellerinde kullanılır. Bu hayvanlar doğal yüzücü olmalarına rağmen sudan çıkmak isterler. Normalde kokuları takip eden bu hayvanlar suda lokal koku oluşmadığından çevresel ip uçlarını kullanmaya yönelirler.

Morris yüzme testinde hem referans hafıza, hem de çalışan hafıza test edilir. Referans hafıza tekrarlayan denemeler sonucunda hafızada kalan sabit bilgileri içerir. Çalışan hafızada tekrarlara gerek yoktur.

Test, içi süt tozu yada zararsız beyaz boya ile opaklaştırılan yuvarlak bir yüzme havuzunun içine bırakılan deney hayvanının, su altına gizlenmiş kaçma platformunu çevredeki işaretleri kullanarak bulması ve bu sayede sudan kurtulması esasına dayanır (52,53). Deneyde kullanılan tankın ve kaçış platformunun büyüklüğü önemlidir. Yetişkin sıçanlar için havuzun 150-180 cm çapında, 50-60 cm derinliğinde, olması ve suyun 30 cm yüksekliğe kadar doldurulması gerekir. Kaçma platformunun ise 10-15 cm çapında olması gerekir. Genç sıçanlarda ve farelerde havuzun 100-150 cm çapında, 30 cm yüksekliğinde olması ve suyun 25 cm'ye kadar doldurulması ve 5-10 cm çaplı kaçış platformu kullanılması önerilmektedir. Kaçış platformu, hayvan üzerine çıktığında kolayca tutunabileceği ve kendini güvende hissedeceği lifli dokuya sahip kumaşla kaplanmış olmalıdır. Suyun sıcaklığı hayvanın vücut sıcaklığına yakın olmalıdır, yüksek sıcaklık hareketleri azaltırken, düşük sıcaklık hayvanda öğrenmeyi zayıflatan hipotermiye neden olur. Önerilen ideal ısı 24-28 °C'dir. Hayvanın platformu görmesini engellemek amacı ile su opaklaştırılır. Platform suyun 1-2 cm altında tutularak hayvanın çevresel ip uçlarını kullanıp yön tayini yaparak platformu bulması beklenir (53, 54) (Şekil 2.1).

Sonuçlar değerlendirilirken hayvanın vücut ağırlığı, fiziksel gelişimi, yaşı, cinsi, deney protokolü, stres yada enfeksiyon gibi durumların öğrenmeyi dolayısıyla da sonucu etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**2.5.7.2. Açık alan düzeneği:** Hayvanın duygusal durumunu test etmek için ilk olarak 1934'de Hall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Yuvarlak olarak geliştirilen bu düzenek daha sonra kare şeklinde modifiye edilmiştir (55). Fare, domuz, koyun, tavşan, kedi, eşek, piliç, arı ve istakoz gibi çok çeşitli hayvan türlerinde kullanılabilir. Düzenek seçilen hayvan türüne göre farklı boyutlarda hazırlanmış, tabanı çizgilerle ayrılmış, etrafı duvarla çevrili, üstü açık, kare şeklinde bir kutudur. Açık alan düzeneğinde hayvanın anksiyetesini tetikleyen iki durum vardır; birincisi, hayvanın kendi ortamından alınarak bilmediği başka bir ortama konulması, ikincisi ise kemirgenlerin doğasında olan geniş alan korkusu. En sık 5 dakika olmak üzere hayvan 2-20 dakika boyunca bu ortamda tutulur. Bu süre içinde hayvanın bir kareden diğerine geçişi (horizontal), arka ayakları üzerinde yükselmesi (vertikal), kaşınma davranışı, defekasyon sayısı tespit edilir. Kaşınma ve defekasyon otonom fonksiyonların göstergesidir. Arka ayaklar üzerinde yükselme çevreyi keşfetme davranışının bir göstergesidir. Motor aktivitenin göstergesi ise bir kareden diğerine geçmesi şeklinde değerlendirilir. Bu düzenekte hayvanın merkezde mi yoksa kenarda mı gezdiği önemlidir. Az hareket eden, merkeze geçmeyen ve az defekasyon yapan hayvan emosyoneldir (56).

**2.5.7.3. Hole board (delikli tahta testi):** Zemini 2.2cm çapında, 16 delikten oluşan bir düzenektir. Hayvanın duygu durumu, anksiyetesini strese karşı cevabının değerlendirilmesinde kullanılır. Testin esası hayvanın başını deliklerin içine sokmasına dayanır. Baş sokma davranışının azalması anksiyetenin artmasının, bu davranışın artması ise anksiyetenin azalması olarak yorumlanır.

**2.5.7.4. Diğerleri;** Şartlı zıtlama testi, dört levha testi, merdiven testi, pasif sakinme testi gibi testlerde kullanılır.



Şekil 2.1: Morris su tankı.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. DENEY GRUPLARI**

Deneylerde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden (DEKAM) temin edilen Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Ön çalışmalarda beş adet kullanılan sıçanlar gebeliklerinin 0.5.gününden itibaren takibe alındı. Sıçanlara 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık siklusu uygulanarak standart şartlarda 25 x 40 x 15 cm ebatlarındaki kafeslerde barındırıldılar. Hayvanlar kontrol grubu, perinatal dönemde PTU verilecek grup ve önce gestasyonel hipertiroidi yapıлып sonra PTU ile tedavi edilecek grup olarak üç gruba ayrıldı.

#### **3.2. UYGULANACAK İLAÇLARIN DOZLARI VE SÜRELERİ**

Kontrol grubuna sadece musluk suyu verildi. İkinci gruba (PTU grubu) gebeliğin 6. gününden itibaren içme suyuna PTU 5 ppm olacak şekilde karıştırılarak, laktasyon döneminin sonuna kadar verildi. Üçüncü gruba ise gebeliğin 5. gününden itibaren 10mg/1000g olacak şekilde levotiroksin verildi. İlaç verilmesini takiben 10 gün sonra annelerden tiroid hormon tayini için kan alındı. Gebeliğin 15. gününden itibaren levotiroksin kesilerek, içme suyuna 5 ppm olacak şekilde PTU katılarak gebeliğin sonuna kadar verildi. Bu gruba laktasyon döneminde ilaç verilmedi (L-T4+PTU grubu). Gebeliğin sonlandığı gün annelerden intrakardiyak yöntemle kan örnekleri alındı. Laktasyon dönemi 28 gün olarak tutuldu ve laktasyon dönemi

sonrasında yavrulardan kan örnekleri alındı. Laktasyon dönemi sonrası öğrenmenin değerlendirilmesi için yavrular onarlı üç gruba ayrıldılar ve ikişerli, üçerli kafeslere konuldular. Bir hafta sonra öğrenme ile ilgili testler yapıldı. Ortam ısı  $25 \pm 2$  °C olacak şekilde ayarlandı. Gestasyon dönemi boyunca annelerin ağırlıkları ve doğumdan sonra testlere kadar yavruların ağırlıkları hassas elektronik tartı ile haftalık olarak ölçüldü ve kaydedildi.

### **3.3. TİROİD HORMONU ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ**

Gebelikte annelerden ve laktasyon süresi sonrası yavrulardan alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri  $-80$  °C'de çalışılıncaya kadar saklandı. Serum serbest T3 ve T4 düzeyleri RIAZENco T4 ve T3 (ZeenTech s.a) kullanılarak RIA yöntemi ile, TSH ölçümü Rodent TSH Elisa test kiti (R&D, Newark) kullanılarak yapıldı.

### **3.4. ÖĞRENMENİN TEST EDİLMESİ**

Öğrenme testleri ile ilgili tüm denemeler aydınlık karanlık siklusun aydınlık fazında DEKAM'da yapıldı. Yer bulmayı öğrenmeyi test etmek için Morris su tankı kullanıldı. Kullanılan Morris su tankı 125 cm çapında, 60 cm derinliğinde ve çelikten yapılmıştır. Tankın içi 40 cm'ye kadar  $28 \pm 2$  °C'ye ısı ayarlanmış su ile dolduruldu. Su süt tozu ile opaklaştırıldı. Tank kuzey, güney, doğu ve batı olmak üzere hayali dört kadrana bölündü. Tankın içine çapı 10 cm kaçma platformu suyun 1-2 cm altında kalacak şekilde kuzeydoğu yönünde yerleştirildi. Platformun yüzeyi hayvanın düşme tehlikesini azaltmak ve kendini güvende hissetmesini sağlamak için lifli bir kumaşla kaplandı. Tankın duvarlarına hayvanın yer bulmasını kolaylaştırmak için üçgen, yuvarlak ve kare şekilli ve değişik renkte kartondan yapılmış ipuçları asıldı. Deney süresince odada hiçbir şeyin yeri değiştirilmedi. Deney hep günün aynı saatlerinde yapıldı. Deneyi yapan kişi denemeler sırasında hep aynı noktada durdu ve kıyafet, parfüm değişikliği yapılmadı. Deneyin ilk aşamasında hayvanlara ardışık 4 gün boyunca günde dört kez deneme yapıldı. Denemeler arası 30 dakika tutuldu (57).

Sıçanlar ilk denemede platformun yerleştirildiği kadranın tam karşısındaki kadrandan yüzü tank duvarın dönük olarak bırakıldı ve her denemede farklı kadrandan suya bırakıldı. Platformu bulması için 2 dakika süre tanındı. Bu süre



içinde platformu bulmaması durumunda hayvan platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platformun üzerine alındı ve 30 sn süresince etrafı tanınmasına izin verildi. Sonrasında platformdan çıkarılarak kağıt havlu ile kurutuldu. Hayvanın platformu bulma süresi ve platformlu yarı kadranda geçirdiği süre ayrı ayrı kaydedildi. Test fazı için beşinci gün platform kaldırıldı ve hayvanın platformlu yarı alanda ne kadar süre geçirdiği 60 saniyelik süre içinde değerlendirildi. Tankın suyu hergün deney öncesi yeniden doldurularak süt tozu ile opaklaştırıldı (58).

### **3.5. İSTATİSTİK ANALİZ**

Grupların verileri SPSS 15 paket programı ile değerlendirildi. Veriler dağılımlarına göre parametrik ve nonparametrik olarak gruplandırıldı.

Grupların birbirlerine göre karşılaştırılmasında non-parametrik dağılımda iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, üçlü karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Parametrik dağılım gösterenlerde üçlü karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, ikili karşılaştırmalarda bağımsız iki örnek t testi kullanıldı.

Grupların günlere göre karşılaştırılması ve grupların kendi içindeki karşılaştırmalarında tekrarlayan ölçümler testi veya Friedman testi kullanıldı. Posthoc testlerden Tukey ve Dunn testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

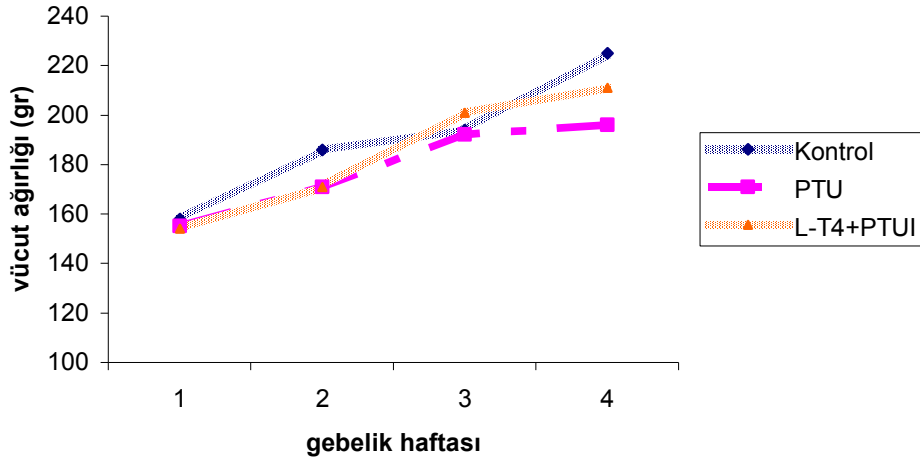
Annelerin gebelik haftalarına göre ve yavruların teste kadarki haftalık vücut ağırlığı değişimi tablo 4.1 ve 4.2’de verilmiştir. Annelerin ve yavruların vücut ağırlığı değişimleri şekil 4.1 ve 4.2’de de gösterilmiştir. Annelerde gebeliğin başlangıcında ve 2. haftasında ağırlık açısından gruplar arası fark yokken, birinci haftanın sonunda kontrol grubunun ağırlık artışı diğerlerine göre anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.019$ ). Gebeliğin sonunda PTU verilen grubun ağırlık artışı kontrol grubu ve L-T4+PTU verilen annelerinkine göre belirgin olarak geri kalmıştı ( $p=0.024$ ).

Yavruların ağırlık almasında kontrol grubu ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. PTU verilen gruptaki yavruların ağırlıkları doğumdan itibaren takip süresi boyunca diğerlerine göre geri iken, doğumda ve 6. hafta LT4+PTU verilen gruptaki yavruların ağırlıkları kontrol grubuna bezer, aradaki dönemlerde ise kontrol grubuna göre geri idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Yavruların laktasyon sonrasında yüzdürmeye başlamadan önceki vücut boyutlarındaki farklılık şekil 4.3’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.1:** Annelerin gebelik haftasına göre vücut ağırlığı değişimleri.

<b>Anneler</b>	<b>Kontrol (gr)</b>	<b>PTU (gr)</b>	<b>L-T4 + PTU (gr)</b>	<b>p</b>
<b>0. hafta</b>	158.7 ± 1.41	155.1 ± 4.69	154.7 ± 2.48	0.314
<b>1. hafta</b>	186.3 ± 3.45 <sup>a</sup>	171.4 ± 5.33 <sup>b</sup>	171.8 ± 2.60 <sup>b</sup>	0.019
<b>2. hafta</b>	194.4 ± 3.65	192.3 ± 6.54	201.0 ± 2.67	0.394
<b>3. hafta</b>	225.7 ± 5.98 <sup>b</sup>	196.3 ± 7.93 <sup>a</sup>	211.6 ± 2.71 <sup>b</sup>	0.024

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

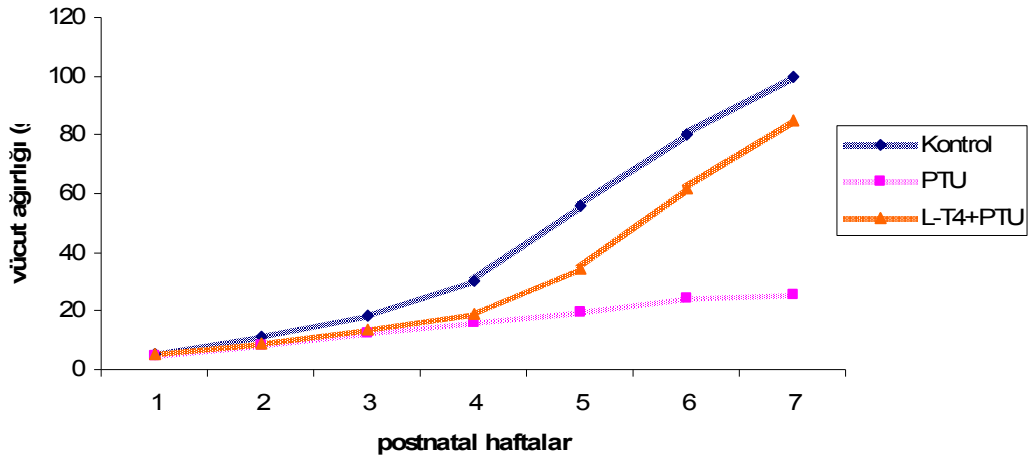


**Şekil 4.1:** Gebelik süresince annelerin ağırlık artışları karşılaştırmaları.

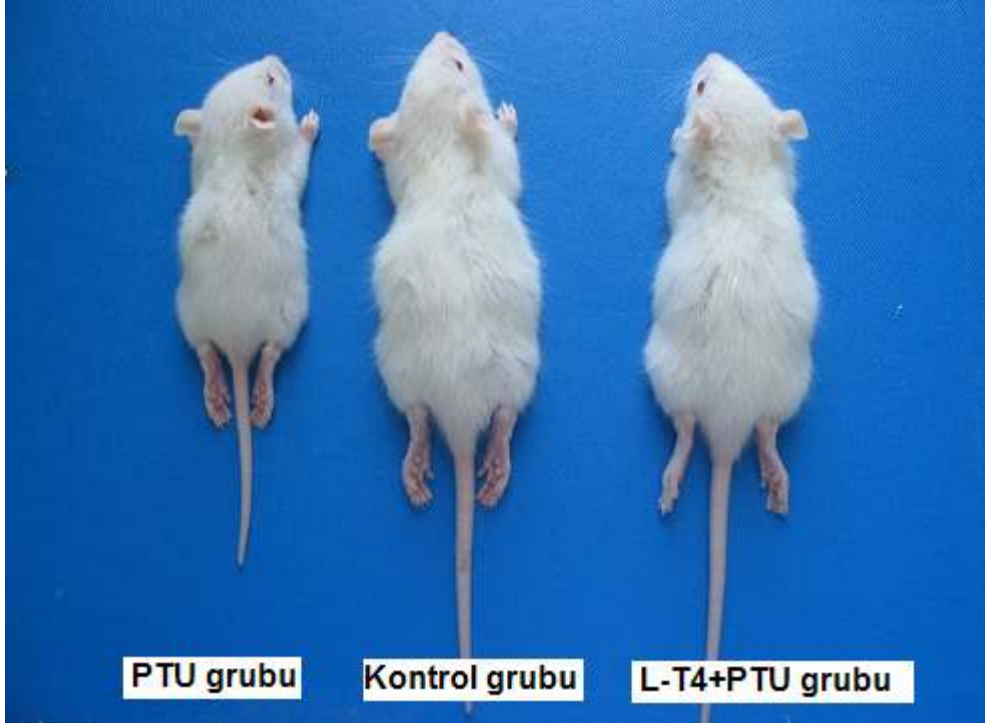
**Tablo 4. 2:** Yavruların ilk altı haftadaki vücut ağırlığı değişimleri.

Yavrular	Kontrol (gr)	PTU (gr)	L-T4+PTU (gr)	p
0. gün	5.19 ± 0.13 <sup>b</sup>	4.49 ± 0.09 <sup>a</sup>	5.21 ± 0.12 <sup>b</sup>	<0.001
1. hafta	11.04 ± 0.34 <sup>b</sup>	8.37 ± 0.22 <sup>a</sup>	8.77 ± 0.13 <sup>a</sup>	<0.001
2. hafta	18.27 ± 0.46 <sup>b</sup>	12.39 ± 0.44 <sup>a</sup>	13.46 ± 0.41 <sup>a</sup>	<0.001
3. hafta	30.53 ± 0.72 <sup>c</sup>	15.85 ± 0.56 <sup>a</sup>	18.97 ± 0.75 <sup>b</sup>	<0.001
4. hafta	55.83 ± 1.51 <sup>c</sup>	19.35 ± 0.69 <sup>a</sup>	34.56 ± 1.60 <sup>b</sup>	<0.001
5. hafta	80.26 ± 2.58 <sup>c</sup>	24.50 ± 1.40 <sup>a</sup>	61.98 ± 1.85 <sup>b</sup>	<0.001
6. hafta	100.03 ± 3.48 <sup>b</sup>	25.60 ± 1.14 <sup>a</sup>	85.22 ± 2.72 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.



**Şekil 4. 2:** Yavruların laktasyon sonrası haftalık ağırlık artışlarının karşılaştırılması.



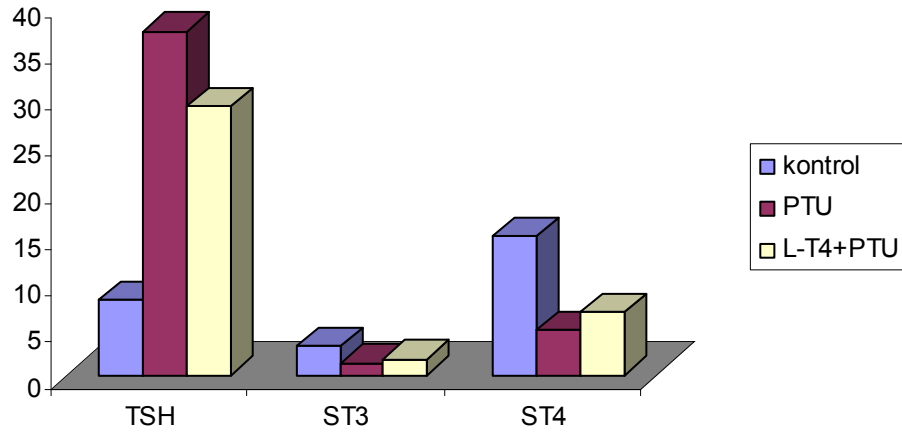
**Şekil 4.3:** Denemelerden önce yavruların vücut boyutlarının karşılaştırılması.

Annelerden gebeliğin sonunda alınan ve yavrularda laktasyon sonrasında alınan kan örneklerinde serum tiroid hormonu değerleri tablo 4.3 ve 4.4’de verilmektedir. Gruplar arası karşılaştırma şekil 4.3 ve şekil 4.4’de yapılmıştır. Buna göre sadece PTU verilen ve LT4+PTU verilen anneler gebelik sonlandığında kontrol grubuna göre belirgin hipotiroidik iken bu iki grup birbirleri ile karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yavrularda ise kontrol grubu ve L-T4+PTU grupları ötiroidik, annelerine sadece PTU verilen yavrular ise belirgin hipotiroidi tablosundaydı.

**Tablo 4.3:** Annelerin gebelik sonunda bakılan tiroid hormon değerleri.

	<b>Kontrol, X ± SD</b>	<b>PTU, X ± SD</b>	<b>LT4 + PTU, X ± SD</b>	<b>p</b>
<b>TSH mIU/ml</b>	8.097 ± 3.204 <sup>a</sup>	36.691 ± 10.204 <sup>b</sup>	29.367 ± 11.339 <sup>b</sup>	<0.001
<b>ST3 pg/ml</b>	3.090 ± 0.561 <sup>a</sup>	1.318 ± 0.583 <sup>b</sup>	1.732 ± 0.596 <sup>b</sup>	<0.001
<b>ST4 pg/ml</b>	15.285 ± 1.668 <sup>a</sup>	4.762 ± 1.919 <sup>b</sup>	6.738 ± 1.037 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

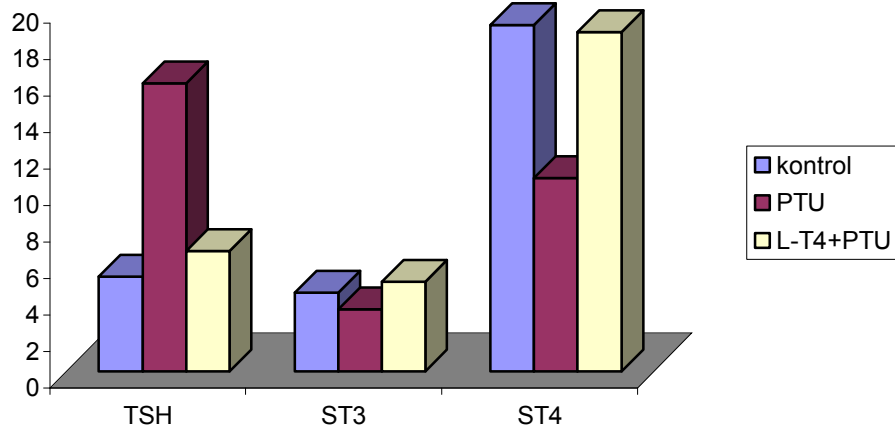


**Şekil 4.4:** Annelerin gebelik sonrası tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

**Tablo 4.4:** Laktasyon sonrasında yavruların tiroid fonksiyon testleri.

	<b>Kontrol, X ± SD</b>	<b>PTU, X ± SD</b>	<b>LT4, X ± SD</b>	<b>P</b>
<b>TSH mIU/ml</b>	5.184 ± 2.976 <sup>b</sup>	15.809 ± 4.264 <sup>a</sup>	6.555 ± 3.912 <sup>b</sup>	<0.001
<b>ST3 pg/ml</b>	4.336 ± 0.461 <sup>b</sup>	3.377 ± 0.697 <sup>a</sup>	4.884 ± 0.457 <sup>b</sup>	<0.001
<b>ST4 pg/ml</b>	19.018 ± 2.194 <sup>b</sup>	10.579 ± 3.084 <sup>a</sup>	18.580 ± 2.521 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.



**Şekil 4.5:** Yavruların laktasyon sonrası tiroid fonksiyon testleri

LT4+PTU verilen grupta gebeliğin ilk 10 gününde LT4 verilmesini takiben alınan kan örneklerinde ST3 düzeyinin kontrole göre yüksek olduğu, TSH düzeyinin ise baskılanmış olduğu yani hipertiroidi geliştiği tespit edildi (Tablo 4.5). Bu grupta ST4 düzeyinde kontrol grubuna göre bir farklılık yoktu.

**Tablo 4.5:** Gebeliğin 15. gününde LT4 verilen grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	<b>Kontrol, X ± SD</b>	<b>LT4, X ± SD</b>	<b>p</b>
<b>TSH mIU/ml</b>	8.097 ± 3.204	-0.491 ± 2.767	<0.001
<b>ST3 pg/ml</b>	3.090 ± 0.561	3.781 ± 0.512	0.033
<b>ST4 pg/ml</b>	15.285 ± 1.668	17.560 ± 3.142	0.135

Öğrenme ve bellek değerlendirilmesi için Morris su tankında kullanıldı. Yüzme testinde hayvanların platformu bulma süreleri gruplar arasında günlere göre ve deneme sıralarına göre karşılaştırıldı. Tekrarlayan denemelerde perinatal periyotta hipotiroidiye maruz kalan yavru ratların öğrenme ve bellek fonksiyonlarının çok ciddi bir şekilde etkilendiği ve tekrarlayan denemelerin hiçbirinde kaçış

platformunun yerini öğrenemedikleri gözlemlendi. Bu nedenle platformu bulma süreleri değerlendirilirken bu grup değerlendirmeye alınmadı. L-T4+PTU verilen ratların yavruları ve kontrol grubu tekrarlayan denemelerde platformu bulma süreleri açısından karşılaştırıldığında, bu grubun öğrenmesinin de kontrole göre daha geç olduğu tespit edildi. Grupların karşılaştırmaları tablo 4.6'da, platformlu yarı kadranda geçirdikleri sürelerin karşılaştırılması tablo 4.7'de görülmektedir.

**Tablo 4.6:** Grupların platformu bulma süreleri açısından karşılaştırmaları.

Gün	Denemeler	Bulma süresi (sn)		p
		Kontrol X ± SD	LT4+PTU X ±SD	
1.gün	1	84.20 ± 12.27	101.05 ± 10.46	0.294
	2	44.20 ± 10.60	86.64 ± 11.69	0.015
	3	12.70 ± 2.93	62.45 ± 14.51	0.003
	4	20.60 ± 5.22	55.77 ± 14.14	0.039
2.gün	1	15.30 ± 5.45	81.80 ± 12.56	0.001
	2	21.00 ± 7.20	47.81 ± 11.89	0.034
	3	9.50 ± 1.61	40.20 ± 12.06	0.011
	4	14.70 ± 3.98	47.22 ± 15.66	0.151
3.gün	1	23.90 ± 7.80	49.40 ± 11.82	0.082
	2	15.70 ± 4.19	33.71 ± 10.84	0.096
	3	8.20 ± 1.28	35.89 ± 9.73	0.005
	4	9.80 ± 1.44	30.98 ± 7.43	<0.001
4.gün	1	8.30 ± 2.40	35.46 ± 13.59	0.028
	2	6.10 ± 0.57	19.82 ± 4.83	0.003
	3	8.71 ± 1.60	21.81 ± 6.00	0.450
	4	8.99 ± 1.10	30.64 ± 10.71	0.06

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.



**Tablo 4.7:** Grupların platformlu yarı alanda geçirdikleri sürelerin karşılaştırılmaları.

Günler	Denemeler	Platformlu yarı kadranda geçirdiği süre (sn)			p
		Kontrol X ± SD	PTU X ± SD	LT4+PTU X ±SD	
1.gün	1	42.60 ± 7.23	27.69 ± 7.34	43.74 ± 4.63	0.171
	2	21.90 ± 5.98	36.49 ± 6.49	40.75 ± 5.37	0.082
	3	8.00 ± 2.48 <sup>b</sup>	55.12 ± 6.19 <sup>a</sup>	28.02 ± 7.08 <sup>ab</sup>	<0.001
	4	10.60 ± 3.06	29.49 ± 8.79	20.30 ± 5.81	0.272
2.gün	1	7.40 ± 2.40 <sup>b</sup>	54.72 ± 6.77 <sup>a</sup>	42.01 ± 8.78 <sup>a</sup>	<0.001
	2	7.10 ± 1.77 <sup>c</sup>	52.35 ± 4.39 <sup>a</sup>	21.98 ± 4.92 <sup>b</sup>	<0.001
	3	4.90 ± 1.03 <sup>b</sup>	52.40 ± 8.31 <sup>a</sup>	19.93 ± 6.43 <sup>ab</sup>	0.002
	4	9.00 ± 3.13 <sup>b</sup>	49.25 ± 7.28 <sup>a</sup>	24.34 ± 9.06 <sup>b</sup>	<0.001
3.gün	1	12.00 ± 4.76 <sup>b</sup>	61.84 ± 2.77 <sup>a</sup>	22.49 ± 5.21 <sup>b</sup>	<0.001
	2	9.40 ± 3.33 <sup>b</sup>	50.85 ± 6.95 <sup>a</sup>	17.21 ± 6.01 <sup>ab</sup>	0.003
	3	4.70 ± 1.21 <sup>b</sup>	48.90 ± 7.80 <sup>a</sup>	19.27 ± 5.74 <sup>ab</sup>	<0.001
	4	4.80 ± 0.84 <sup>b</sup>	51.80 ± 7.73 <sup>a</sup>	16.22 ± 3.57 <sup>ab</sup>	<0.001
4.gün	1	3.50 ± 1.69 <sup>b</sup>	44.44 ± 7.02 <sup>a</sup>	19.28 ± 7.99 <sup>ab</sup>	0.003
	2	1.96 ± 0.41 <sup>b</sup>	51.65 ± 4.76 <sup>a</sup>	10.18 ± 3.16 <sup>b</sup>	<0.001
	3	4.60 ± 1.49 <sup>b</sup>	46.85 ± 5.21 <sup>a</sup>	13.24 ± 4.37 <sup>b</sup>	<0.001
	4	4.52 ± 0.84 <sup>b</sup>	43.77 ± 4.82 <sup>a</sup>	14.38 ± 5.30 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

Bu sonuçlara göre annelerine PTU gebelik ve laktasyon süresince verilen ve hipotiroidik yapılan grubun öğrenme ve yer bulma yeteneği belirgin olarak etkilenmişti. Gebelikte anneleri önce hipertiroidik yapılan ve sonra PTU verilerek düzeltilmeye çalışılan annelerin yavruları da ötiroidik olsalar bile kontrol grubuna göre öğrenme ve yer bulma fonksiyonları açısından belirgin olarak geri idiler.

Beşinci gün retansiyon süresini belirlemek için platform kaldırıldı ve gruplar arasındaki fark tablo 4.8’de, platformu bulmak için geçilen kadran sayısı tablo 4.9’da verildi. Buna göre PTU verilen gruptaki yavruların yarı kadranda geçirdikleri süre diğer iki gruba göre belirgin olarak fazla idi. L-T4+PTU verilen grup ile kontrol grubu ile benzer sürelerde platformlu yarı alanda kaldılar. Geçilen kadran sayısı ise L-T4+PTU verilen gruptaki yavrularda en fazla iken, PTU verilen grupta en azdı ve üç grubun farklılığı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.8:** Beşinci gün denemede platformlu yarı alanda kalma süresi (sn).

Denemeler	Kontrol, X ± SD	PTU, X ± SD	LT4+PTU, X ± SD	p
1	38.29 ± 1.47 <sup>b</sup>	28.94 ± 1.86 <sup>a</sup>	37.37 ± 2.85 <sup>b</sup>	0.008
2	35.57 ± 2.35 <sup>b</sup>	23.61 ± 3.72 <sup>a</sup>	36.39 ± 2.49 <sup>b</sup>	0.007
3	39.10 ± 4.21 <sup>b</sup>	20.86 ± 3.08 <sup>a</sup>	34.22 ± 2.19 <sup>b</sup>	0.002
4	37.97 ± 2.23 <sup>b</sup>	23.65 ± 3.36 <sup>a</sup>	34.36 ± 1.30 <sup>ab</sup>	0.006

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

**Tablo 4.9:** Deneğin platformu bulmak için geçtiği kadran sayısı.

Denemeler	Kontrol, X ± SD	PTU, X ± SD	LT4+PTU, X ± SD	p
1	11.40 ± 1.06 <sup>a</sup>	9.30 ± 1.16 <sup>a</sup>	18.10 ± 1.85 <sup>b</sup>	<0.001
2	12.50 ± 1.33 <sup>c</sup>	7.30 ± 1.02 <sup>a</sup>	19.70 ± 1.51 <sup>b</sup>	<0.001
3	13.20 ± 0.71 <sup>c</sup>	9.00 ± 1.05 <sup>a</sup>	17.70 ± 0.73 <sup>b</sup>	<0.001
4	11.50 ± 0.73 <sup>a</sup>	8.60 ± 1.03 <sup>a</sup>	17.60 ± 1.22 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

Deneklerin tekrarlayan denemeleri toplanarak günlere göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar tablo 4.10’de, platformlu yarı kadranda geçirdikleri süre tablo 4.11’de verildi. Buna göre üç deneme grubu da birbirinden farklı idi.

**Tablo 4.10:** Platformu bulmak için geçen toplam süreler (sn).

Denemeler	Kontrol, X ± SD	PTU, X ± SD	LT4+PTU, X ±SD	p
1. gün	161.70 ± 18.79 <sup>b</sup>	456.06±8.58 <sup>a</sup>	305.91±36.59 <sup>ab</sup>	<0.001
2. gün	60.50 ± 10.68 <sup>c</sup>	480.00±0.00 <sup>a</sup>	217.12±26.75 <sup>b</sup>	<0.001
3. gün	57.60 ± 10.99 <sup>b</sup>	480.00±0.00 <sup>a</sup>	149.98±24.31 <sup>b</sup>	<0.001
4. gün	32.10 ± 3.68 <sup>c</sup>	480.00±0.00 <sup>a</sup>	107.72±27.57 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

**Tablo 4.11:** Yarı kadranda geçen toplam süreler (sn).

Denemeler	Kontrol, X ± SD	PTU, X ± SD	LT4+PTU, X ±SD	p
1.gün	83.10±9.81 <sup>b</sup>	148.79±20.05 <sup>a</sup>	132.80±16.55 <sup>ab</sup>	0.020
2.gün	28.40±4.47 <sup>c</sup>	208.72±16.36 <sup>a</sup>	108.27±18.76 <sup>b</sup>	<0.001
3.gün	30.90±7.92 <sup>b</sup>	213.40±22.47 <sup>a</sup>	75.19±11.46 <sup>b</sup>	<0.001
4.gün	14.58±2.41 <sup>b</sup>	186.71±13.89 <sup>a</sup>	57.08±14.64 <sup>b</sup>	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

Tekrarlayan denemelerde gruplar kendi içlerinde değerlendirildi ve her bir grubun öğrenmesi ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol grubunda birinci gün ve üçüncü gün tekrarlayan denemelerde platformu bulma süresinin gittikçe kısaldığı gözlemlendi (Tablo 4.12). Yarı kadranda geçirdikleri süre değerlendirildiğinde ilk günkü ilk iki denemede fazlaca süre geçirdikleri, sonra bu sürenin kısaldığı gözlemlendi (Tablo 4.13).

**Tablo 4.12:** Kontrol grubunda günlere göre denemelerdeki platformu bulma sürelerinin (sn) karşılaştırılması.

Denemeler	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
1	84.2 ± 12.27 <sup>a</sup>	15.30 ± 5.45	23.90 ± 7.80 <sup>a</sup>	8.30 ± 2.40
2	44.20 ± 10.60 <sup>b</sup>	21.00 ± 7.20	15.70 ± 4.19 <sup>ab</sup>	6.10 ± 0.57
3	12.70 ± 2.93 <sup>c</sup>	9.50 ± 1.61	8.20 ± 1.28 <sup>b</sup>	8.71 ± 1.60
4	20.60 ± 5.22 <sup>bc</sup>	14.70 ± 3.98	9.80 ± 1.44 <sup>ab</sup>	8.99 ± 1.10
p	<0.001	0.387	0.044	0.066

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

**Tablo 4.13:** Kontrol grubunda günlere göre denemelerdeki platformlu yarı kadranda geçirdikleri süre (sn).

Denemeler	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
1	42.60 ± 7.23 <sup>a</sup>	7.40 ± 2.40	12.00 ± 4.76	3.50 ± 1.69
2	21.90 ± 5.98 <sup>ab</sup>	7.10 ± 1.77	9.40 ± 3.33	1.96 ± 0.41
3	8.00 ± 2.48 <sup>b</sup>	4.90 ± 1.03	4.70 ± 1.21	4.60 ± 1.49
4	10.60 ± 3.06 <sup>b</sup>	9.00 ± 3.13	4.80 ± 0.84	4.52 ± 0.84
p	0.005	0.781	0.141	0.076

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

Ardışık günlerdeki denemelerde denemeler arasındaki fark tablo 4.14'de verildi. Buna göre tekrarlayan günlerde platformu bulma süresinin ve platformlu yarı kadranda geçirilen sürenin belirgin olarak azaldığı gözlemlendi.

**Tablo 4.14:** Kontrol grubunda deneme süresi ortalamalarının günlere göre karşılaştırması.

Günler	Toplam süre (sn)	Yarı kadranda geçirilen süre (sn)
1	40.43 <sup>a</sup>	20.76 <sup>a</sup>
2	15.13 <sup>b</sup>	7.1 <sup>ab</sup>
3	14.4 <sup>cbd</sup>	7.72 <sup>ab</sup>
4	8.03 <sup>bd</sup>	3.65 <sup>b</sup>
P	<0.001	<0.001

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

Gestasyon döneminde annelerinde önce LT4 verilerek hipertiroidi oluşturulan ve daha sonra PTU ile onarım tedavisi yapılmaya çalışılan grupta gün içindeki denemelere göre platformu bulma süreleri Tablo 4.15’de ve platformlu yarı kadranda geçirdikleri süreler tablo 4.16’de verildi. Sadece ilk gün tekrarlayan denemelerle platformu bulma süresinin kısaldığı gözlenirken, yine sadece ilk gün platformlu yarı alanda geçirdikleri süreler tekrarlayan denemelerde azaldı.

**Tablo 4.15:** LT4+PTU grubunda günlere göre denemelerdeki platformu bulma sürelerinin (sn) karşılaştırılması.

Denemeler	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
1	101.05 ± 10.46 <sup>a</sup>	81.80 ± 12.56	49.40 ± 11.82	35.46 ± 13.59
2	86.64 ± 11.69 <sup>a</sup>	47.81 ± 11.89	33.71 ± 10.84	19.82 ± 4.83
3	62.45 ± 14.51 <sup>b</sup>	40.20 ± 12.06	35.89 ± 9.73	21.81 ± 6.00
4	55.77 ± 14.14 <sup>b</sup>	47.22 ± 15.66	30.98 ± 7.43	30.64 ± 10.71
p	0.048	0.104	0.356	0.401

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

**Tablo 4.16:** LT4+PTU grubunda günlere göre denemelerdeki platformlu yarı kadranda geçirdikleri süre (sn).

Denemeler	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
1	43.74 ± 4.63 <sup>ab</sup>	42.01 ± 8.78	22.49 ± 5.21	19.28 ± 7.99
2	40.75 ± 5.37 <sup>a</sup>	21.98 ± 4.92	17.21 ± 6.01	10.18 ± 3.16
3	28.02 ± 7.08 <sup>ab</sup>	19.93 ± 6.43	19.27 ± 5.74	13.24 ± 4.37
4	20.30 ± 5.81 <sup>b</sup>	24.34 ± 9.06	16.22 ± 3.57	14.38 ± 5.30
p	0.033	0.228	0.696	0.753

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

Günlere göre toplam süreler ve platformlu yarı kadranda geçirdikleri süreler değerlendirildiğinde; tekrarlayan günlerde platformu bulma süresi ve platformlu yarı kadranda geçirilen süre giderek azaldı (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17:** Tekrarlayan günlerde LT4+PTU verilen grupta platformu bulma süresi ve platformlu yarı kadranda geçirilen sürelerin ortalamalarının karşılaştırması.

Günler	Toplam süre (sn)	Yarı kadranda geçirilen süre (sn)
1	76.47 <sup>a</sup>	33.20 <sup>a</sup>
2	45.25 <sup>ab</sup>	27.07 <sup>a</sup>
3	37.48 <sup>b</sup>	18.80 <sup>ab</sup>
4	26.93 <sup>b</sup>	14.27 <sup>b</sup>
P	<0.001	0.004

\*: alfabetik üst simgelerin benzer olması gruplar arasında farklılığın olmadığını, benzer olmaması ise gruplar arası farklılığın olduğunu gösterir.

## 5. TARTIŞMA

Hipertiroidizm gebelikte diabetten sonra ikinci sıklıkla görülen en yaygın endokrin problemdir (59). Hastaların çoğunda durumu kontrol altına almak için antitiroid ilaçlara ihtiyaç duyulur. Bu ilaçlar plasentayı geçerek erişkinlerdekine benzer bir şekilde fetal tiroid fonksiyonlarını bozabilir. Öte yandan gebelikte tedavi edilmemiş tirotoksikoz; preterm doğum, hiperemezis gravidarum, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, tiroid krizi, IUGR, guatrlı neonatal tirostikozis, neonatal hipertiroidizm gibi komplikasyonlara neden olur. Dolayısıyla gebelikteki hipertiroidizm potansiyel bir fetal-maternal problem olarak karşımıza çıkar.

Gebelik hipertiroidisi tipik olarak 1. trimesterde agraşyon gösterir, 2. trimesterde iyileşir, postpartum 1 yıl içinde tekrarlama eğilimi vardır (60). Maternal tedavide amaç, olabildiğince düşük dozda antitiroid ilaç vererek T4 düzeyini normal aralığın üst sınırında tutmaktır. Genellikle antitiroid verilen gebelerin % 30'unda son birkaç haftada ilaç kesilebilmektedir.

PTU ve MMI'in gebelikte fetus üzerine etkileri eşit gibi gözüksede, MMI ile ilgili bir dizi konjenital malformasyon bildirilmiştir. İlginç olan nokta gebelikte geniş klinik kullanıma rağmen PTU'in potansiyel teratojenik etkisi için yeterli çalışma ve verinin olmamasıdır.

Son yıllarda MMI'ün fetal-neonatal nörokognitif fonksiyonlara etkisini konu alan çalışmaların yoğunlaşmasına karşın, PTU'in nörogelişimsel etkisi ile ilgili

çalışmalar sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada PTU'in fetal gelişim üzerine etkileri araştırıldı.

## **5.1. AĞIRLIK ARTIŞI DEĞERLENDİRMESİ**

### **5.1.1. Annelerin Gebelik Süresince Ağırlık Artışları**

Gebelik boyunca annenin tiroid fonksiyonları ağırlık artışını, doğum eylemini, laktasyonu ve yavruların gelişmelerini etkiler. Tiroid hormonları, karbonhidratların hem sentez hem de yıkımıyla ilgilidir. Glukozun hücrelere girişini artırarak hücre içinde glikolizi hızlandırır ve glukoneogenez ile kan glukozunu yükseltir. Ayrıca insülin salgılanmasını artırarak hücrelerde karbonhidrat metabolizmasını düzenler (61). Hipotiroidi durumunda mevcut dengenin bozulması ağırlık artışında azalma ile sonuçlanır.

Daha önce hipotiroidizmle ilgili yapılan pek çok çalışmada hipotiroidide karbonhidrat metabolizmasının değiştiği, maternal ve fetal glukojen konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Maternal hipotiroidizmde gelişen parsiyel büyüme hormonu eksikliğinin bu durumdan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (62).

Bonet ve arkadaşları maternal hipotiroidizmin gebeliğin erken ve geç dönemdeki katabolik etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında da tiroidektomi ile hipotiroidi oluşturulan gebe ratları; tedavi almayan, L-tiroksin tedavisini gebeliğin ilk yarısında alan, gebeliğin ikinci yarısında alan ve gebelik boyunca alan şeklinde gruplara ayırmışlardır. Sonuçta gestasyonun ilk yarısında maternal hipotiroidizmin, bu faz esnasında meydana gelen anabolik olayları bozduğu ve gestasyonun son yarısında L-tiroksin onarım tedavisi yapılsa bile normal cevabın oluşamadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte maternal metabolik depolar gestasyonun ilk yarısında bir kez normal olarak oluşturulursa, gestasyonun son yarısındaki maternal hipotiroidizmin annenin normal metabolik adaptasyonunu etkilemediği gösterilmiştir (63). Bir başka ifade ile gebeliğin ilk yarısında annenin hipotiroidik olması gebeliği olumsuz etkilerken, son yarısında hipotiroidik olması etkilemez.



Maternal hipotiroidizmi ratlarda üreme bozukluğu ve intrauterin büyüme geriliği gözlenir ve bunun sonucu olarak annelerde gebelik boyunca ağırlık artışı belirgin değildir (64).

Bir diğer çalışmada gebeliğin 18. gününden laktasyonun 21. gününe kadar farklı dozlarda PTU verilen ratlarda annelerin vücut ağırlık artışlarında tedavi boyunca gruplar arasında fark gözlenmiştir (65). Bu çalışma da gestasyonun son yarısındaki hipotiroidinin ağırlık artışını etkilemediğini göstermektedir.

Perinatal dönemde, yani gestasyonun 6. gününden laktasyonun 30. gününe kadar hafif ve orta dozlarda PTU verilen ratlarda gestasyon periyodu boyunca vücut ağırlığında değişme gözlenmezken, yüksek dozda PTU'ye maruz kalan grupta postnatal periyotta annenin vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir (66).

Hipertiroidik ratlarda ise durum farklıdır. Gebelik süresince hipertiroidik olan annelerin belirgin kilo artışlarının olduğu ve bunun nedenin yavruların artan vücut ve kalp ağırlıkları olabileceği söylenmektedir (62).

Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada, annelerin haftalık ağırlık artışları değerlendirildiğinde başlangıçta ağırlıklar arasında fark yokken, gebeliğin birinci haftasında PTU alan ve L-T4 alan gruptakilerde ağırlık artışı kontrole göre daha azdı. Gebeliğin sonunda ise PTU verilen grubun ağırlığı kontrole göre belirgin olarak geri iken, LT4 verilip ardından PTU verilen grupta ağırlık artışı kontrol ile benzerdi. Hipotiroidik annelerin ağırlık artışlarının yetersiz olması literatür ile uyumlu. Yeterli ağırlık artışının olmaması hipotiroidik etki ile metabolik dengenin bozulması ve fetal ağırlık kazanmasının yetersizliğine bağlı olabilir. LT4+PTU verdiğimiz grupta başlangıçta yetersiz ağırlık alımı hipertiroidizme bağlı olabilir. Sonrasında PTU verilmesi ile metabolik denge düzeltilmiş ve ağırlık artışı normale dönmüş olabilir. Bu sonuçlara göre hipotiroidi ve erken dönemdeki hipertiroidinin gebe ratların ağırlık artışını olumsuz etkilediği, hipertiroidinin düzeltilmesi ile bu etkilenmenin düzelebildiği gösterilmiştir.

### 5.1.2. Yavruların ağırlık kazanma durumları

Maternal hipotiroidizmi ratlarda üreme bozukluğu ve intrauterin büyüme geriliğinin sonucu olarak yavrularında vücut ve kalp ağırlığının azaldığı, boy ve kuyruk boyunun daha kısa olduğu gösterilmiştir. Kumar ve arkadaşları hipotiroidili ratların yavruları arasında mortalitenin çok yüksek olduğu ve hiçbirinin 8 günden fazla yaşamadığını gözlemlemişlerdir. Gebelik süresince hipertiroidik durumdaki annelerden doğan yavruların ise vücut ve kalp ağırlıklarının daha fazla olduğu bulunmuştur (62). Sonuçlar annenin tiroid durumunun fetal ve neonatal büyüme ve gelişme için önemli olduğunu göstermektedir.

PTU'in doz bağımlı etkisinin incelendiği bir çalışmada yavruların boyutlarında yada mortalitelerinde ilk 10 gün boyunca doz grupları arasında fark görülmemiştir. Yavrularda ağırlıkta azalma yüksek doz grupta postnatal ilk 13 günde gözlenirken, düşük doz grupta postnatal 20. güne kadar ağırlık artışında azalma görülmemiştir. PTU'in doza göre ağırlık üzerindeki etkileri daha erken yada daha geç dönemde ortaya çıkabilir (66).

Hipotiroidinin vücut ağırlığı üzerindeki uzun dönem etkileri incelendiğinde düşük doz PTU verilen gruptaki yavruların ağırlığındaki kontrole göre hafif farkın yetişkin dönemde kaybolduğu fakat yüksek doz grubunun yetişkin dönemde de kontrole göre % 35 daha hafif olduğu gösterilmiştir (67).

PTU'in 0.4, 1 ve 2.5 mg/kg gibi farklı dozlarda uygulandığı bir başka çalışmada 0.4 mg/kg doz grubu hariç diğer gruplarda yavrularının vücut ağırlıklarının belirgin olarak kontrole göre düşük olduğu ve bu düşüklüğün doz bağımlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca beyin ağırlığının da doz bağımlı olarak azaldığı gösterilmiştir (63).

Çalışmamızda yavruların doğumdan sonraki ağırlık artışları haftalık olarak değerlendirildi. Gebelik ve laktasyon boyunca sadece PTU verilerek hipotiroidi oluşturulmuş annelerden doğan yavruların kiloları doğumdan takip süresi sonuna kadar kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü. Bu sonuç daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi. Hipotiroidik annelerde gebeliğin ilk yarısındaki metabolik depolar iyi oluşturulamadığı için yavruların gelişimi bundan

etkilenebilir (62). Gebeliği boyunca annenin yeterli ağırlık alamaması yavrularda İUBG ile sonuçlanır. Böylece düşük ağırlıkta doğan yavrular hipotiroidinin kardiyak, gastrointestinal ve diş gelişimi gibi diğer sistemler üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle laktasyon döneminde de yeterince ağırlık kazanamazlar (68).

Annelerinde önce hipertiroidi oluşturulup sonra onarım tedavisi için PTU verilen gruptaki yavrularda ise doğumun ilk günü ağırlıkları kontrol grubu ile benzer iken birinci haftadan beşinci haftaya kadarki ağırlık artışları kontrol grubuna göre daha azdı. İlk 2 haftadaki ağırlıkları anneleri belirgin hipotiroidi yapılmış yavruların ağırlığına benzerken, üçüncü haftadan itibaren kiloları kontrol grubunun altında ama hipotirodik grubun üzerinde idi. Altıncı haftada ise ağırlık artışları kontrol grubunu yakalamıştı.

Hipertiroid durumunda kan insulin ve glukozu farklı düzeylerde bildirilmiş. Bu durumda insulin direncinin arttığı, insulin reseptörlerinin azaldığı, glukoz metabolizmasının bozulduğu bilinmektedir (69).

Bizim modelimizin tersi şeklinde yapılmış bir hayvan deneyi modelinde önce MMI ile hipotiroidik yapılmış ve gebelik sonlanmadan L-T4 tedavisi verilerek ötrioidik duruma getirilmiş ratların yavrularında ağırlık artışının kontrol grubu ile benzer, hipotiroidik gruptan ise daha fazla olduğu gösterilmiştir (70).

Çalışmamızda L-T4+PTU grubundaki yavruların doğum ağırlıklarının kontrol grubu ile aynı olması hipertiroidinin fetus üzerindeki olumsuz etkisinin PTU ile düzeltilmiş olmasına bağlanabilir.

Annede hipertiroidi olması durumunda laktasyon olumsuz etkilenmektedir. Hipertiroid ratların süt içeriğinde total protein, fosfolipid, kazein ve laktozun belirgin olarak arttığı fakat total lipidlerin azaldığı bildirilmektedir (71). L-T4+PTU alan yavru ratların laktasyon döneminde yeterli ağırlık artışlarının olmayıp, laktasyon sonrasında kontrol grubunun ağırlığına ulaşmış olmaları anne sütünde olabilecek içerik değişikliğe bağlanabilir.

## 5.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ:

Çalışmamızda hipotiroidik gebe rat oluşturmak için 5 ppm PTU verilmiştir. Kullandığımız doz Gilbert ve arkadaşlarının PTU' in doz bağımlı etkisini belirlemek istediği çalışmada kullandığı düşük (3ppm) ve yüksek (10 ppm) doz ortalamasına yakın bir değerdir. Düşük doz ile T4 düzeyinde %50 azalma olduğu ve T3 düzeyinin değişmediğini, yüksek dozla ise T4'ün %65, T3'ü ise %45 azaldığını göstermişlerdir. Yavrularda ise düşük doz grubunda T4'ün %70, T3'ün %35 azaldığı gözlenirken, yüksek doz verilen grupta T4 ölçülemeyecek kadar düşük, T3 ise % 70 azaldığı saptanmıştır (66).

Hayvan modelimizde kullandığımız doz annelerde ST3'de % 58, ST4'de % 69 yavrularda ise ST3'de % 13, ST4'de % 45 azalmaya neden oldu. Yavruların büyüme ve nörokognitif fonksiyonları olumsuz etkiledi. Gebeliğin başlangıcında hipertiroidi modeli oluşturmak için 10 gün boyunca L-tiroksin verildi. Annelerde oluşan hormonal değişimi görmek için alınan kan örneklerinde serbest T3 değerinin kontrole göre yüksek, TSH değerinin ise düşük olması hipertiroidiyi sağlamış olduğunu göstermektedir. Hipertiroidin etkisini düzeltmek ve tedavi modeli oluşturmak için bu guruba 5 ppm PTU gebelik sonlanıncaya kadar verildi. Gebelik sonlandığında annelerden alınan kan örneklerinde, ST3, ST4 düzeylerinin kontrole göre düşük, TSH düzeylerinin ise yüksek olduğu görüldü. Literatürde modelimizde olduğu gibi önce hipertiroidik yapılp daha sonra PTU ile düzeltme yapılmaya çalışılan benzer bir çalışmaya rastlanmadı.

## 5.3. HİPOTİROİDİ VE ÖĞRENMEYE ETKİLERİ

İnsan gelişiminde endemik iyot eksikliği ya da tedavi edilmemiş sporadik konjenital hipotiroidizmde olduğu gibi tiroid hormonlarının yokluğu durumunda ciddi ve geri dönüşümsüz mental gerilik oluşur. Beyin gelişiminde tiroid hormonlarının etkisi kısa bir gelişimsel dönemde ya da kritik periyotta olur ve bu periyodun dışında beyinin tiroid hormonlarına cevabı zayıflar. İnsanda konjenital hipotiroidizmin indüklediği değişiklikler eğer doğumdan sonra erken tedavi başlanılırsa önlenabilir. Beyin gelişimini tamamlamış ve tiroid hormonuna yanıtı zayıflamış olan yetişkinlerde juvenil ya da adult başlangıçlı hipotiroidizm yavaş düşünme, hafızada bozulma, somnolans gibi mental bozukluklara neden olur (72). Diğer yandan

tirotoksik hastalarda hiperaktivite, insomnia, refleks zamanında kısalma gibi bulgular gözlenir. Beyin maturasyonu esnasında oluşan değişikliklerin tersine bu değişiklikler geri dönüşümsüz değildir.

Beyin üzerine tiroid hormon etkisinin anlaşılmasında esas problem bu organda tiroid hormonu tarafından etkilenen biyokimyasal ve moleküler parametrelerin bilinmemesidir. Son zamanlarda mRNA düzeylerinde artışa neden olan birkaç beyin geninin neonatal hipotiroidi ile etkilendiği bulunmuştur. RC3 olarak bilinen nöronal spesifik genler doğumdan sonraki birkaç gün içinde rat beyinde spesifik olarak mRNA ekspresyonuna başlamaktadır. Neonatal hipotiroidinin bu gen ekspresyonunda azalmaya yol açtığı ve yetişkinlerdeki hipotiroidide de etkilendiği gösterilmiştir (73).

### **5.3.1. Kognitif Fonksiyonlar:**

Perinatal dönem boyunca ciddi tiroid hormonu yetersizlikleri sonucunda; büyüme yetersizliği, beyin gelişiminde bozulma, kognitif fonksiyonlarda yetersizlik ve zeka geriliği görülür (74, 75). Gebelik esnasında subklinik olarak tiroid hormon aksında sorunu olanlardan doğan çocuklarda IQ skorunda azalma, algılama zorluğu, hafıza ve uzaysal algılamada yetersizlik olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (13, 76, 77).

Orta derecede hormon eksikliğine maruz kalmış ya da geçici olarak etkilenmiş annelerin çocuklarında, görsel-uzaysal algılama ve uzaysal öğrenmenin bozulduğu ve kognitif fonksiyonlarda kalıcı hasar meydana geldiği bildirilmiştir (78).

### **5.3.2 Morris Yüzme Testi;**

Hayvan deneylerinde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde radyal labirent ve Morris yüzme testi kullanılır. Özellikle uzaysal öğrenme dediğimiz yer ve yön tayini kontrolü için bu testler tercih edilir. Uzaysal öğrenme performansı beynin hipokampus, striatum, bazal ön beyin, serebellum, serebral korteks gibi çeşitli bölgelerdeki lezyonlar sonucunda bozulur. Morris yüzme testi ile ilgili verilen görevlerde hipokampus ilişkili yollar ön plandadır (51). Hipotiroidinin

hipokampusta hasar oluşturduğu bilinmektedir ve bunun klinik yansımaları değerlendirilmede Morris yüzme testi kullanılabilir.

Bu testte performansın artmasında tekrarlamalar önemlidir. Deneme sayısı arttıkça hayvan ipuçlarını daha iyi değerlendirip hafızasına kaydeder ve özel haritalar oluşturarak daha sonraki denemelerde platformun yerini daha kolay bulur.

Gilbert ve arkadaşları PTU'in farklı dozlarda uzaysal öğrenmeyi ne kadar etkilediğini araştırmışlardır. Postnatal periyotta şiddetli hormon eksikliğinin hipokampal formasyondaki dentat gyruslarda sinaptik fonksiyonları hasarlandığı gözlenmiştir. Nörofizyolojik hasarlanmanın doz ve hormon bağımlı olduğu ve adult dönemde yavrunun tiroid fonksiyonları tamamen iyileşmesine rağmen öğrenme geriliğinin devam ettiği izlenmiştir. Bu çalışmada uzaysal öğrenme Morris su tankı kullanılarak platformu bulma zamanlarına göre değerlendirilmiştir. Düşük doz alan grupta; günlük denemelerde platformu bulmak için çok kısa gecikme olduğu fakat performanslarının kontrol grubuna göre daha geri olduğu görülmüştür. Yüzme hızında ve kaydedilen izler açısından PTU ve kontrol grubu arasında fark olmaması, gecikme farklılığının sensoriyal ve motor bozukluğa bağlanamayacağını düşündürmüştür. Yüksek doz alan grubun ise öğrenme ve bellek fonksiyonları tamamen etkilenmiştir (66). Aynı çalışmada reversal öğrenme değerlendirilmiş, düşük doz alan grubun kontrole göre platformun yeni yerini daha geç bulduğu görülmüştür. Sonuç olarak erken beyin gelişimi esnasında tiroid hormon yetersizliğinin hipokampusta sinaptik transmisyon gelişimini bozduğu ve öğrenmenin hücrel ve davranış modellerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Etki doz bağımlıdır. Orta derecedeki hormon eksiklikleri daha sonra düzeltilerek normale dönse bile nöronal hasar devam etmektedir. Şiddetli hipotiroidizm ise hipokampal sinaptik iletileri hasarlandırarak uzaysal öğrenmeyi tamamen bozmaktadır (66).

Davranış değişikliğine neden olacak PTU'in minimal dozunun nöronal ileti biçimlenmesi ya da sinaptik fonksiyonlarda görevli genler üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu etkinin değerlendirilmesinde uzaysal öğrenme için E-maze düzeneği tercih edilmiştir. PTU çeşitli dozlarda gebeliğin sonundan laktasyon

periyodu boyunca kadar verilerek yavruların hipokampus ve serebral korteksinde seçilmiş gen ekspresyonları değerlendirilmiştir. PTU'ın ratlarda motor aktiviteyi artırdığı ve emme dönemi ve maturasyondan sonra uzaysal öğrenmenin bozulduğu görülmüştür. Davranış değişikliğine neden olan dozda GAP-43 ve M1 mRNA ekspresyonunun değiştiği ve bunların nöronal iletim formasyonu esnasında olduğu gözlenmiştir (63).

Perinatal hipotiroidinin davranış üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada Winstar erkek ratlarda öğrenme ve uzun ve kısa süreli hafızada tutma yetenekleri araştırılmıştır. Perinatal maruziyet gestasyonun 7. gününden postnatal 21. güne kadar embriyonal ve laktasyon dönemini içine alacak süre içinde MMI verilerek yapılmış ve kognitif fonksiyonlar pasif kaçma ile değerlendirilmiş ve sonuçta MMI tedavisinin hafızayı zayıflattığı gösterilmiştir (79).

Öğrenme ve hafızaya hipotiroidinin etkisi stres faktörü de eklenerek radial kolu su tankında değerlendirilmiştir. Sonuçta hipotiroidik ratlarda uzaysal öğrenmenin hafif etkilendiği, kronik stres ile kombine edildiğinde daha şiddetli ve daha uzun süreli hafıza bozukluğu geliştiği gösterilmiştir. Stres ve hipotiroidi birleşimi tek başına etki ettiklerinden daha çok hipokampal fonksiyonlar üzerine etkide bulunurlar (80).

Çalışmamızda PTU ile hipotiroidi oluşturulan ratların öğrenme fonksiyonlarının belirgin olarak etkilendiği, tekrarlamalara rağmen öğrenmenin olmadığı gözlemlendi. Öğrenme ve belleğin perinatal hipotiroididen ciddi bir şekilde etkilenmiş olduğu görüldü. Ayrıca hipotiroidik yavru ratların yüzme hızlarının azaldığı, birkaç yavru ratın ise suyun yüzeyinde hareketsiz olduğu ve yüzmediği görüldü. Bu durum ağır mental etkilenmenin yanında, motor etkilenmenin de olduğunu düşündürdü. Dolayısıyla gruplar arasında platform bulma süreleri karşılaştırılırken hipotiroidik grup hiçbir denemede platformun yerini bulamadığı ve bunu öğrenemediği için değerlendirmeye alınmadı.

Kontrol grubu ile LT4-PTU grubu karşılaştırıldığında ilk gün ilk denemede iki grubunda platform bulma süreleri benzerdi. İkinci günde 4. deneme, üçüncü günde ilk iki deneme ve dördüncü günde son iki deneme haricinde tekrarlayan denemelerde ve ardışık günlerde platform bulma süreleri kontrol grubuna göre

daha fazla idi. Başlangıçta benzer sürelerde platformu bulmuş olmaları kontrol grubunun ortamı henüz öğrenmemiş olmasıyla ilişkili olabilir. Tekrarlayan denemelerde kontrol grubundaki ratlar platformun yerini daha çabuk öğrenmişler ve LT4+PTU grubundaki yavrulara göre daha kısa sürede bulmuşlardır.

Platformlu yarı kadranda geçirdikleri süreler açısından karşılaştırma yapıldığında ilk gün ilk iki deneme ve dördüncü deneme haricinde gruplar arasında belirgin fark vardı. Tekrarlayan denemelerde ve ardışık günlerde platformlu yarı kadranda en az süreyi harcayan kontrol grubu iken, PTU verilen gruptaki yavrular burada en fazla süre harcayan grup oldu. Platformlu yarı kadranda geçirilen sürenin uzaması kognitif fonksiyonların bozulması ile ilgilidir. L-T4+PTU verilen ratların yavruları ise PTU grubuna göre yarı kadranda daha az süre geçirirken, kontrol grubuna göre daha fazla süre geçirdiler. Dolayısıyla bu bulgu hipotiroidik gruptaki kadar belirgin olmasa da LT4+PTU alan gruptaki yavrularında kognitif fonksiyonlarının etkilenmiş olduğunu gösterir.

Konjenital, neonatal, perinatal hipotiroidizmlilerde görülen hafıza ve öğrenme eksikliğinin nedeni; nöral büyüme hızlarında, sinaptogeneziste, aksonal miyelinizasyonda azalma, dentritik gelişimde hasarlanma, hipokampus gelişimi ve büyümesinde hasarlanma gibi anormal nöronal gelişimin sonucudur (81-83). Bununla birlikte insan ve hayvan çalışmalarında L-T4 tedavisi kritik pencere döneminde verilirse, konjenital hipotiroidide görülen öğrenme ve hafıza bozukluğunun düzeltilebileceği gösterilmiştir.

Rosemary ve arkadaşları tarafından konjenital hipotiroidili ratlarda uzaysal öğrenme ve hafızanın üzerine T4 tedavisinin etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada anneleri metimazolle hipotiroidik yapılmış 40 konjenital hipotiroidili yavrular 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba hiçbir tedavi verilmemiş, ikinci gruba postnatal 7. günde ve üçüncü gruba da postnatal 21. günde L-T4 tedavisi başlanmıştır. Normal ratlar kontrol grubu olarak alınmıştır. Morris su tankında postnatal 42, 70 ve 98. günlerde davranış değerlendirmeleri yapılmış ve tedavi 7. gün başlananlarda 70-98. günlerde öğrenme ve bellek de iyileşme başladığı, 21. gün başlananlarda ise öğrenme ve belleğin iyileşmediği gösterilmiş ve tedavinin erken başlanmasının önemi vurgulanmıştır (84).



Klinik bilgiler hipotiroidizmin neden olduğu öğrenme ve hafıza ile ilgili bozuklukları tamamen düzeltmek için tiroid hormon replasman tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir. Hipotiroidizmle sinaptik ileti ve kavrama yeteneğinin bozulduğu gösterilmiştir.

Bir çalışmada hipotiroidinin oluşturduğu elektrofizyolojik ve moleküler hasarın tiroksin tedavisi ile düzelip-düzelmediği değerlendirilmiştir. Hipotiroidi ile nöronal ileti hasarlanması olan yetişkin ratlara onarım için 6 hafta süreyle 20 mcg/kg/g tiroksin replasman tedavisi verilerek anestezi altında hipokampusun CA1 bölgesinden kayıt alınmış ve fosforilat-P-CAMKII, total-CaMKII, nörogranin ve kalmodulin gibi molekülerin azaldığı ve tedavi ile normal düzeylere döndüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak hipotiroidi tedavisi ile hipokampal bölgede meydana gelen moleküler ve fizyolojik değişikliklerin tiroksin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (85).

Oluşturduğumuz çalışma modeline literatürde raslanmamış, tam tersi şeklinde oluşturulan modellerde ise T4 replasmanının etkisi araştırılmıştır. Modelimizde gebeliği döneminde hipertiroidik olan ve tedavisi için PTU tedavisi alan ratlarda bu ilacın yavrular üzerindeki etkisi incelenmeye çalışılmıştır.

Maternal hipotiroidi ve fetal-neonatal etkilenme ile ilgili pek çok çalışma varken, maternal hipertirodi ve onun etkileri hakkında çalışma çok azdır. Tiroid hormonlarının yokluğu kadar fazlalığı da beynin farklı bölgelerinde nöronal hücre gelişimlerini etkileyebilir (86). Neonatal hipertiroidizmin ratlarda oligodentrogial hücrelerde apopitozisi aktive ettiği, serebellar granüler hücrelerde de laktasitatin üretimini artırarak apopitozisi arttırdığı gösterilmiştir (87).

İmmunohistokimyasal yöntemlerle hipertiroidi de gestasyonun 21. gününde fetus beyninde fazla miktarda sitoskeletal protein gösterilmiştir. Hipertiroid annelerin yavrularının beyninde artan bu protein nöronal hücre farklılaşmasını hızlandırır. Hipertiroid yavrularda fetal vücut ağırlığı ve boyutları azalırken, fetal beyin ağırlığının arttığı da gösterilmiştir (88). Benzer bir çalışmada ise, ratlarda kronik maternal hipertiroidizmin fetoplental ve neonatal büyümeyi uyardığı fakat beyin

gelişimini etkilemediği gösterilmiştir (89). Yine aynı şekilde geç gebelik döneminde hipertiroidizmin oluşturulduğu bir çalışmada fetal vücut ağırlığının arttığı fakat beyin gelişimi ve cerebellar büyümenin normal olduğu bulunmuştur (90).

Pasquini ve arkadaşları 17 günlük ratlarda hipertiroidinin kontrole göre myelin lipidleri ve total myelin proteinlerini artırarak myelinizasyonu hızlandırdığını göstermişlerdir. Eğer hipertiroid durum sürdürülmeye devam ederse myelin hasarına başlamaya başladığı, kontrol grubuna göre daha erken yaşlandıkları ve öldükleri görülmüştür (91). Hipertiroidinin beyinde hipermetabolizmaya ve oksidatif strese neden olduğu, artan oksijen ve peroksit radikallerinin hafızanın erken bozulması dolayısıyla erken yaşlanma neden olduğu ve yaşam süresinin dramatik olarak azaldığı gösterilmiştir (92).

Literatürdeki bu çalışmalar ışığında L-T4+PTU verdiğimiz ratlarda gebeliğin erken döneminde fetal beyin gelişimi ve myelinizasyonun etkilenmiş olabileceği ve buna bağlı olarak kognitif fonksiyonlar ve öğrenmenin kontrole göre daha zayıf olduğu söylenilebilir.

### 5.3.3. Tekrarlayan Denemeler:

Platformu bulmak için gün içindeki denemelerin ortalamaları alınarak toplam süreler karşılaştırıldığında, PTU grubu hiçbir denemede platformu bulamamış, 2. ve 4. gün denemeleri hariç LT4+PTU alan grup kontrol grubu ile benzer zamanda platformu bulmuştur. Yarı kadranda geçirilen süreler değerlendirildiğinde de PTU grubu en çok zaman harcayan grup olmuş, ikinci gün hariç diğer günlerde LT4 grubu ile kontrol grubunun harcadıkları zaman benzer bulunmuştur. Bu durum ardışık günlerde öğrenme fonksiyonlarının hipotiroidik ratlarda belirgin etkilenmiş olduğunu, LT4+PRU verilen grupta ise ötiroidik olmalarına rağmen kontrol grubuna göre daha az derecede de olsa öğrenmenin etkilendiğini göstermiştir. Bu etkilenme gebeliğin ilk yarısında anneye verilen L-T4'ün fetal beyin gelişimi ve myelinizasyonu üzerindeki olumsuz etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Gün içi değerlendirmelerde 2. gün hariç kontrol grubundaki ratların platformu bulma süreleri tekrarlanan ölçümlerde belirgin olarak azalmış, ilk gün hariç yarı kadranda geçirdikleri süre ise değişmemiştir. LT4+PTU verilen grupta ilk gün hariç

ardışık denemelerle platformu bulma süresi değişmemiştir. Yarı kadranda geçirilen süre açısından değerlendirildiğinde ilk gün ilk ve son denemeler arasındaki fark dışında diğer günlerde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Elde edilen sonuçlar bu rat grubunda öğrenmenin hafifte olsa etkilendiğini gösterir. Tekrarlayan denemelerde sürenin kısalmış olması yavrularda öğrenme yeteneğinin var olduğunu gösterir ki bu da gebeliğin ikinci yarısında verilen PTU'in L-T4'ün olumsuz etkisini düzeltmiş olabileceği ve geç fetal beyin gelişiminin korunmuş olabileceğine bağlanabilir.

#### **5.3.4. Test fazı (retansiyon süresi):**

Morris su tankında 5. gün platform kaldırılarak gerçekleştirilen test fazında 60 saniyelik süre içinde platformlu yarı kadranda geçirilen süreler ve geçilen kadransayıları belirlendi. Ardışık denemelerde PTU verilen gruptaki yavruların platformlu kadranda geçirdikleri süre en fazla iken, kontrol grubu ile LT4+PTU verilen gruplar arasında fark yoktu. Dolayısıyla platform kaldırılarak retansiyon süresinin değerlendirilmesinde LT4+PTU alan grup kontrol grubu kadar iyi platformun yerini öğrenmiş ancak hipotirodik grupta öğrenme bozulmuştur.

Geçilen kadransayıları karşılaştırıldığında en az kadransı hipotiroidik grup geçmişken, en fazla kadransı LT4+PTU verilen grup geçmiştir. Geçilen kadransayılarının azlığı araştırıcı davranışların azlığına bağlanabilir. Hipotirodik grup nöronal etkilenmeye bağlı olarak daha az kadransayıları geçmiştir olabilir. Ayrıca bu gruptaki ratların daha yavaş yüzüyor olmaları da bu durumdan sorumlu olabilir. L-T4+PTU verilen grubun kontrolden fazla sayıda kadransayıları geçmesi LT4'ün aktiviteyi artırıcı etkisine bağlanabilir.

Morris yüzme testi uygulanan hayvanlarda, öğrenme performansının bozulması sadece spasiyal öğrenme bozulmasına bağlı olmayabilir. Hayvanın bulunduğu ortamdan rahatsız olması, korkması veya anksiyetesini artırıcı herhangi bir durum öğrenme performansını etkileyebilir. Dolayısı ile çalışma sonuçları yorumlanırken bu durumlarda dikkatlice değerlendirilmelidir (93).

PTU'e gelişimsel maruz kalmak tiroid hormon sentezini bloke ederek büyüme geriliği, nörolojik defekt ve çeşitli davranışları öğrenmede yeteneksizliğe neden olur. Olfaktör kök, cerebral korteks, serebellum ve hipokampus perinatal hipotiroidizmde en hasas bölgelerdir. Perinatal hipotiroidizm hipokampusta dentat granül hücrelerinin migrasyonunu inhibe eder, hücre sayısını azaltır ve granüler ve piramidal hücrelerde dentritik dallanmayı azaltır (87). Hormonal yetersizlik sonlandırılmış, ötiroid durum tekrar sağlanmış olsa bile, hipokampustaki yapısal morfolojik değişiklikler aynı kalır. Bunun tersi bir durum olan hipertiroidinin etkisinin onarımı ile ilgili literatürde çalışma yoktur. Ancak L-T4+PTU kullandığımız gruptaki yavru ratların öğrenme performanslarının nispeten düşük olması, hipertiroidinin fetal beyin gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğunu ve tedavi verilse bile tamamen düzeltilemediğini düşündürmektedir. Ancak daha güvenilir bir yorum yapabilmek için bu konuda kapsamlı ve daha çok sayıda çalışma yapılması gerekir.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Başlangıçtaki kiloları aynı olan ratların gebelik boyunca ağırlık artışları değerlendirildiğinde gebeliğin 2. hastasında hem PTU grubu hem de L-T4+PTU gruplarının ağırlıkları kontrol grubuna göre belirgin olarak geri iken ( $p=0.19$ ) gebeliğin sonunda L-T4+PTU grubunun ağırlığı kontrol grubuna ulaştı ( $p>0.05$ ). Bu durum tiroid hormonlarının annenin ağırlık artışını etkilediğini gösterdi.
- 2- Yavrular doğduklarında hipotiroidik gruptakilerin ağırlıkları kontrol ve L-T4+PTU grubundakilerden geri idi ( $p<0.001$ ). Laktasyon döneminde L-T4+PTU grubundakilerin ağırlık artışları da kontrol grubunun gerisinde kaldı ( $p<0.001$ ). Bu grup altıncı haftadan sonra kontrol grubunun ağırlığına ulaştı ancak PTU grubunun ağırlık artışı hala geri idi. Buna göre gestasyonel hipotiroidinin yavruların ağırlığını olumsuz etkilediği, hipertiroidinin ise düzeltilirse doğum ağırlığını etkilemediği söylenebilir. Tiroid hormonları laktasyon döneminde de ağırlık artışını etkiler.
- 3- Tiroid hormon düzeyleri değerlendirildiğinde gebeliğin 6. gününden itibaren verilen 5 ppm PTU, ST3 ve ST4'de belirgin azalmaya TSH'da belirgin artmaya neden olurdu. Gebeliğin 5. gününden itibaren ilk 10 gün L-T4 verilmesi ile ST3 yükselmesi ve TSH düşüşü sağlanarak hipertiroidi tablosu oluşturuldu. Sonrasında başlanan 5 ppm PTU ile gebelik sonlandığında ST3 ve ST4 düşerken TSH'nın yükseldiği gözlemlendi.

- 4- Yavruların hormonal düzeyleri laktasyon sonrasında değerlendirildi. PTU verilen grupta belirgin hipotiroidi kriterleri varken, L-T4+PTU verilen grubun ötiroid duruma geldiği gözlemlendi.
- 5- Morris su tankında yer bulma ve öğrenme fonksiyonları değerlendirildi. Bu testte hayvanların platformu bulma süreleri gruplar arasında günlere göre ve deneme sıralarına göre karşılaştırıldı. Tekrarlayan denemelerde PTU grubunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarının çok ciddi bir şekilde etkilendiği ve tekrarlayan denemelerin hiçbirinde kaçış platformunun yerini öğrenemedikleri gözlemlendi. Bu nedenle platformu bulma süreleri değerlendirilirken bu grup değerlendirmeye alınmadı.
- 6- L-T4+PTU verilen ratların yavruları ve kontrol grubu tekrarlayan denemelerde platformu bulma süreleri açısından karşılaştırıldığında, bu grubun öğrenmesinin de kontrole göre daha geç olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ).
- 7- Platformlu yarı kadranda geçirdikleri süreler değerlendirildiğinde en çok zamanı PTU grubunun geçirdiği ve geçirilen sürenin tekrarlayan deneme ve günlerde değişmediği gözlemlendi. Bu durum perinatal hipotiroidinin ratların öğrenme ve bellek fonksiyonlarına ciddi anlamda zarar verdiğini gösterir.
- 8- L-T4+PTU verilen grup PTU grubuna göre yarı kadranda daha az süre geçirdi ancak kontrol grubuna göre bu alanda geçirdiği süre daha fazla idi. Dolayısıyla gebeliğin erken döneminde L-T4'e maruz kalmak öğrenme fonksiyonlarını etkilemiş, sonrasında verilen PTU ile de bu etkilenmenin tam olarak düzelmemiş olabileceği söylenebilir.
- 9- Beşinci gün denemelerinde platform kaldırılarak retansiyon süreleri değerlendirildi. Verilen 60 saniyelik deneme süresinde platformlu yarı alanda en az süreyi PTU grubu geçirdi ve tekrarlayan denemelerde bu sürede değişme olmadı. Bu durum grubun öğrenme bozukluğuna ve beraberinde motor aktivitesi de zayıfladığı için daha yavaş yüzmesi dolayısıyla daha az süre geçirmiş olmasına bağlanabilir.

- 10- L-T4+PTU grubu kontrol grubu ile bezer sürede yarı kadranda kaldı ( $p>0.05$ ).
- 11- Beşinci gün yapılan denemede geçilen kadrans sayısı da değerlendirildi. PTU grubunun geçtiği kadrans sayısı en azdı ( $p<0.001$ ). Daha yavaş yüzüyor olması ve araştırma davranışının olmaması bu durumdan sorumlu olarak değerlendirildi.
- 12- LT4+PTU grubunun geçtiği kadrans sayısı kontrole göre daha fazla idi ( $p<0.001$ ). gebeliğin başlangıcındaki hipertiroidik durum yavruların motor aktivitelerini hızlandırmış ve araştırıcı davranışlarını artırmış olabilir.
- 13- Gruplar kendi içlerinde günlere göre söstedikleri performans değişikliği bakımından değerlendirildiler. Kontrol grubunun dene sayısı artıka platformu bulma ve platformlu yarı kadranda kalma süreleri azaldı. Bu tekrarlayan denemelerle ipuçlarını kullanarak platformu bulmayı öğrendiklerini gösterir.
- 14- PTU grubu hiçbir denemede platformu bulamadı. Platformlu yarı kadranda geçirdiği süre tekrarlayan denemelerde değişmedi. Bu durum perinatal hipotiroidinin öğrenme ve bellek fonksiyonlarını ileri derecede bozduğunun bir kanıtı olarak söylenebilir.
- 15- LT4+PTU grubunun tekrarlayan denemelerde ve ardışık günlerde platformu bulma süreleri anlamlı olarak azaldı ( $0<0.001$ ). Aynı şekilde platformlu yarı kadranda geçirdikleri süre de denemeler arttıkça azaldı. Bu sonuçlar L-T4+PTU grubunda tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi ip uçlarını kullanmayı öğrendiklerini gösterir. Ancak kontrol grubuna göre daha geç bulmaları ve platformlu yarı alanda daha çok süre geçirmeleri yinede öğrenme fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğinin bir göstergesidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999;9:79-84.
2. Man EB, Jones WS, Holden RH, Mellits ED. Thyroid function in human pregnancy. 8. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:905-16.
3. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N ,et al. Effects of popylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3622-36.
4. Di Gianantonio E, Schaeffer C, Mastroiacovo PP, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001;64:262-6.
5. Gilbert ME, Paczkowski C. Propylthiouracil (PTU)- induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;145:19-29.
6. Koren G, Bologna M, Long D et al. Perception of teratogenic risk by preganant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1190-4.
7. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005;4:31-41.
8. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004;14:1084-90.
9. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2006;16 Suppl A:S20-24.



10. Cortelazzi D, Morpurgo PS, Zamperini P, Fisher DA, Beck-Peccoz P, Wu SY. Maternal compound W serial measurements for the management of fetal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:570-8.
11. Man EB, Holden RH, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy. VII. Development and retardation of 4-year-old progeny of euthyroid and of hypothyroxinemic women. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:12-9.
12. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422-5.
13. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the children. *N. Eng J Med* 1999;341:549-55.
14. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55.
15. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briët JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 2000;89:291-5.
16. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 1992;2:219-24.
17. Maziukiewicz UR, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy, diagnosis and treatment. *Thyroid* 1999;9:647-52.
18. Bach-Huynh TG, Jonklaas J. Thyroid medications during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:431-40.
19. Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: is it necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1-2.
20. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006;65:235-42.
21. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998;8:1171-7.

22. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol* 1984;20:695-700.
23. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity* 2003;36:339-50.
24. Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GDV. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:477-83.
25. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
26. Gardner DF, Cruishank DP, Hays PM, et al. Pharmacology of propylthiouracil (PTU) in pregnant hyperthyroid women: correlation of maternal PTU concentrations with cord serum thyroid function tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:217-20.
27. Skellern GG, Knight BI, Otter M, et al. The pharmacokinetics in pregnant patients after oral administration of carbimazole. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:145-7.
28. Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3099-102.
29. Wing DA, Millar LK, Koonings PP et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90-5.
30. Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975;46:282-6.
31. Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, et al. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:586-9.
32. Mestman J. Hyperthyroidism in pregnancy. *Baillieres Best Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:267-88.
33. Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest* 2002;25:493-6.
34. Momotani N, Yamashita R, Makino F, et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high dose of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000;53:177-81.

35. Zoeller RT. Mode of action: developmental thyroid hormone insufficiency-neurological abnormalities resulting from exposure to propylthiouracil. *Crit Rev Toxicol* 2005;35:771-81.
36. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji* (10.eds.), Serebral korteks; Beynin entelektüel işlevleri; öğrenme ve bellek. Missisipi, Nobel Kitabevi 2001: 673-747.
37. Ganong WF. *Review of Medical Physiology* (16 nd ed), California, Appleton & Lange 1995:288-94.
38. Korn H, Faber DS. Quantal analysis and synaptic efficacy in the CNS. *Trends Neurosci* 1991;14:439-45.
39. Marinesco S, Carew TJ. Serotonin release evoked by tail nevre stimulation in the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. *J Neurosci* 2002;16:425-35.
40. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science* 1983;219:400-5.
41. Yiğit R. *Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi*. Ziya Ziylan. *Öğrenme ve Bellek*, Nobel Tıp Kitabevleri 2001:293-8.
42. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. *Principles of Neural Science*. Fourth Edition, McGraw-Hill 2000:1247-77.
43. Agras WS, Wilson GT. Learning theory. In: Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000:413-25.
44. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. Gökbel H. Sinir sisteminin yüksek fonksiyonları: Şartlı Refleksler, Öğrenme ve İlişkili Olaylar. Barış Kitabevi, Cilt 1, 17. Baskı, 329-33.
45. Porsolt RD, Martin P, Lenegre A, Fromage S, Drieu K. Effects of an extract of Ginkgo Biloba on 'Learned Helplessness' and other models of stress on rodents. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:963-71.
46. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. *İnsan Fizyolojisi, Bilinç ve Davranış*. Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı (6. baskı), Medikal Kitabevi, İstanbul 1997:379-81.

47. Lang AJ, Craske MG. Information processing in anxiety and depression. *Behav Res Ther* 1997;35:451-5.
48. Yaltkaya K. Bellek ve Elektrofizyolojisi. Klinik Nörofizyoloji. EEG-EMG Derneği yayınları 1999:10-26.
49. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory I. Encoding. *Brain* 1998;121:1239-48.
50. Petri LH, Mishkin M. Behaviorism, cognitivism and the neuropsychology of memory. *American Scientist* 1994;82:30-7.
51. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984;11:47-60.
52. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev* 2001;36:60-90.
53. Schimanski LA, Nguyen PV. Multidisciplinary approaches for investigating the mechanisms of hippocampus-dependent memory: a focus on inbred Mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:463-83.
54. Klenerová V, Jurcovicová J, Kaminský O, et al. Combined restraint and cold stress in rats: effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. *Behav Brain Res* 2003;142:143-9.
55. Ohl F. Animal models of anxiety. *Handb Exp Pharmacol* 2005;169:35-69.
56. Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 2003;463:3-33.
57. Manschot SM, Biessels GJ, Cameron NE, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozocin-diabetic rats. *Brain Res* 2003;966:274-82.
58. Vasconellos AP, Tabajara AS, Ferrari C, Rocha E, Dalmaz C. Effect of chronic stress on spatial memory in rats is attenuated by lithium treatment. *Physiol Behav* 2003;79:143-9.
59. Lazarus JH, Premwardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005;58:449-52.
60. Ohguni S, Notsu K, Kato Y. Triphasic changes in thyroid function in a patient with primary hypothyroidism in the course of pregnancy and the early post-partum period. *Endocr J* 1997;44:581-7.

61. Yiğit G, Yiğit R. Tiroid Fizyolojisi. Tiroid hastalıkları. Ed. G .Ünal İ.Ü. CTF Yayınları 2000;28-64.
62. Porterfield SP, Hendrich CE. The effects of growth hormone treatment of thyroid-deficient pregnant rats on maternal and fetal carbohydrate metabolism. *Endocrinology* 1976;99:786-92.
63. Bonet B, Herrera E. Maternal hypothyroidism during the first half of gestation compromises normal catabolic adaptations of late gestation in the rat. *Endocrinology* 1991;129:210-6.
64. Kumar R, Chaudhuri BN. Altered maternal thyroid function: fetal and neonatal development of rat. *Indian J Physiol Pharmacol* 1989;33:233-8.
65. Kobayashi K, Tsuji R, Yoshioka T, et al. Effects of hypothyroidism induced by perinatal exposure to PTU on rat behavior and synaptic gene expression. *Toxicology* 2005;212:135-47.
66. Gilbert M.E, Sui Li. Dose-dependent rescutions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adults rats folowing developmental thyroid hormone insufficiency. *Brain Research* 2006;1069:10-22.
67. Sui L, Gilbert ME. Pre- and postnatal propylthiouracil-induced hypothyroidism impairs synaptic transmission and plasticity in area CA1 of the neonatal rat hippocampus. *Endocrinology* 2003;144:4195-203.
68. Goldey ES, Kehn LS, Rehnberg GL, Crofton KM. Effects of developmental hypothyroidism on auditory and motor funtion in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 135:67-76.
69. Rochon C, Tauveron I, Dejax C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hyperthyroidism . *Clin Sci* 2003;104:7-15.
70. Weller A, Rozin A, Rigler O, Sack J. Neurobehavioral development of neonatal rats after in-utero hypothyroxinemia: efficacy of prenatal thyroxine treatment. *Early Hum Dev* 1996;46:63-76.
71. Rosato RR, Gimenez MS, Jahn GA. Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:547-54.
72. DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB. The tyroid in its diseases. John Wiley & Sons. Inc. New York 1984;pp907.

73. Iñiguez MA, Rodriguez-Peña A, Ibarrola N, Morreale de Escobar G, Bernal J. Adult brain is sensitive to thyroid hormone. *J Clin Invest* 1992;90:554-58.
74. Anderson G.W, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid* 2003;13:1039-56.
75. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13:1005-12.
76. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychology development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia ? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87.
77. Zoller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16:809-18.
78. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Neuropsychol* 2002;8:150-62.
79. Darbra S, Balada F, Marti-Carbonell MA, Garau A. Perinatal hypothyroidism effects on step-through passive avoidance task in rats. *Physiol Behav* 2004;82:497-501.
80. Gerges NZ, Alzoubi KH, Park CR, Diamond DM, Alkadhi KA. Adverse effects of the combination of hypothyroidism and chronic psychosocial stress on hippocampus-dependent memory in rats. *Behav Brain Res* 2004;155:77-84.
81. Legrand J. Thyroid hormones and maturation of the nervous system. *J Physiol* 1983;78:603-52.
82. Rami A, Patel AJ, Rabie A. Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: morphological alternations in granule and pyramidal cells. *Neuroscience* 1986;19:1217-26.
83. Rodriguez-Peña A, Ibarrola N, Iñiguez MA, Muñoz A, Bernal J. Neonatal hypothyroidism affects the timely expression of myelin-associated glycoprotein in the rat brain. *J Clin Invest* 1993;91: 812-8.
84. Reid RE, Kim EM, Page D, O'Mara SM, O'Hare E. Thyroxine replacement in an animal model of congenital hypothyroidism. *Physiol Behav* 2007;6:1-5.

85. Alzoubi KH, Gerges NZ, Alkadhi KA. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of LTP of hippocampal cal: electrophysiological and molecular studies. *Exp Neurol* 2005;195:330-41.
86. Nicholson JL, Altman, J. The effects of early hypo and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res* 1972;44:13–23.
87. Pasquini LA, Marta CB, Adamo AM, Pasquini JM, Soto EF. Relationship between the ubiquitin-dependent pathway and apoptosis in different cells of the central nervous system: effect of thyroid hormones. *Neurochem Res* 2000;5:627–35.
88. Evans IM, Pickard MR, Sinha AK, Leonard AJ, Sampson DC, Ekins RP. Influence of maternal hyperthyroidism in the rat on the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in fetal brain. *J Endocrinol* 2002;175:597–604.
89. Spencer GSG, Robinson GM. Stimulation of placental, fetal and neonatal growth by thyroxine administration to pregnant rats. *J Endocrinol* 1993;139:275–9.
90. Schwartz HL, Ross ME, Oppenheimer JH. Lack of effect of thyroid hormone on late fetal rat brain development. *Endocrinology* 1997;138 3119–24.
91. Pasquini JM, Adamo AM, Kreda S, Bongarzone R, Soto EF. Biochemical changes produced by sustained neonatal hyperthyroidism in myelin isolated from the CNS. *J Neurochem* 1991;57:Suppl S124.
92. Adamo AM, Llesuy SF, Pasquini JM, Boveris AA. Brain chemiluminescence and oxidative stress in hyperthyroid rats. *Biochem J* 1989;263:273–7.
93. Hölscher C. Stress impairs performance in spatial water maze learning tasks. *Behav Brain Res* 1994;657:227-35.