



ISSN 1305-6433

ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



**Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine**

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)
ISSN 1305-6433 (Basılı Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume:77

Ek Sayı 1

Yıl/Year: 2014

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1912

Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof.Dr. Mehmet Bilgin SAYDAM

Editör
Prof.Dr. Lale ÖÇAL

EDİTÖRLER KURULU

Aytül UYAR, Berrin UMMAN, Haluk ERAKSOY, Nilüfer GÖZÜM,
Pınar YAMANTÜRK ÇELİK, Selda BEKPINAR, Tefik ECDER,
Tülin ÇAĞATAY, Ahmet Cem İYİBOZKURT

KONUK EDİTÖR
Lütfiye EROĞLU

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yayın Kurulu, Çapa 34390 İSTANBUL
Tel: 0212 414 21 61
Tel: 0212 414 20 00/31926
e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr
www.journals.istanbul.edu.tr
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>

Çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 12B6055001 proje numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Zaman algısı; Ödül sistemi, İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme

S3

Transkraniyal modüle akım ve sabit akım uyarımının çalışma belleği üzerine etkisinin incelenmesi

Zeynep Küçük¹, Ezgi Tuna Erdoğan², Adnan Kurt¹, Sacit Karamürsel¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji, İstanbul

²Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji, Adana

Çalışma belleği merkezi yürütücü sistem aracılığıyla kısa süreli depolamayı ve bilişsel bir davranış için bilgiyi çevrimiçi kullanmayı gerektiren iki alt bileşene sahiptir. Bu çalışmada çalışma belleği (working memory) ile ilişkili sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) bölgesine uygulanan farklı frekanslardaki modüle edilmiş anodal transkraniyal sabit akım uyarımının (TSAU) çalışma belleği üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya psikiyatrik ya da nörolojik ilaç kullanmayan 12 gönüllü katılımcı dahil edilmiştir. Çalışma belleği performansını ölçmek amacıyla 3-geri (back) testinin sessiz harflerden oluşan görsel bir versiyonu kullanılmıştır. Uyarım parametreleri; offset 1.70 mA, sinüs genliği 0.35 mA (11 Hz ve 22 Hz), 2 mA sabit akım (DC) ve sham (yalancı) uyarım olarak ayarlanmıştır. Katılımcıların 3-geri görevi sırasındaki reaksiyon zamanları, doğru yanıtları kaydedilmiş ve ortalamaları alınmıştır. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizde sham, 11 Hz, 22 Hz ve sabit akım uyarımında verilen doğru yanıtlar arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p = 0,029$). Uyarımlar arasındaki anlamlı farkın post hoc analizi eşleştirilmiş örneklemlili Wilcoxon testiyle yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda elektriksel uyarımın sham durumuna kıyasla doğru yanıtlar üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Sabit akım uyarımının 11 Hz ve 22 Hz uyarıma göre doğru yanıtlar üzerinde pozitif bir etkisi bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bu çalışma sol DLPFC bölgesine uygulanan, modüle edilmiş akım ve sabit akım uyarımı arasındaki farkı çalışma belleği performansı üzerine etkisiyle ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çalışma belleği; Transkraniyal elektriksel uyarım; Dorsolateral prefrontal korteks; Sabit akım; Frekans modülasyonu

S4

Sözel çalışma belleği fonolojik depoya mı yoksa dikkat odağına mı bağımlıdır? Bir TMS çalışması

Görkem Alban-Top¹, Sema Demirci¹, Bora Cebeci², Tamer Demiralp³, A. Emre Öge⁴

¹İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul

²Kırklareli Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı,

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çok-Bileşenli Çalışma Belleği Modeline göre sözel uyarımlar fonolojik depo olarak adlandırılan alt sistem tarafından saklanır. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları sol inferiyor pariyetal lobul-özellikle supramarjinal girus aktivasyonunun fonolojik depoya ilişkili olduğunu göstermektedir. Alternatif bir model olan Gömülü Süreçler Modeline göre ise ayrıca fonolojik bir depolama yapılmaz, hatırlama depolanmış bellek temsillerinin dikkat odağı tarafından aktive edilmesiyle gerçekleşir. Bu çalışmanın amacı Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMU) yöntemini kullanarak fonolojik bilginin çalışma belleğinde saklanmasıyla ilişkili beyin yapılarını araştırmak ve bu iki Çalışma Belleği (ÇB) modelini test etmektir. Çalışmada fonolojik benzer olan-olmayan, 3 harfli, anlamsız fakat telaffuz edilebilir hecelerden oluşturulmuş 4 birimlik bellek seti ve yanıtları almak üzere 4 prob (2 hedef, 2 distraktör) ile sunulan Sternberg görevi kullanılmıştır. 14 kadın gönüllünün MR kayıtları TMU sistemine yüklendikten sonra katılımcıların Motor Uyarılma Potansiyelleri (MUP) tespit edilerek, MUP'nin %70'i uyarım şiddeti olarak kullanılmıştır. Sol supramarjinal girus 3x3 lük bir matrisin merkezinde olacak şekilde, etrafındaki 8 alan işaretlenmiştir. Plasebo uyarım bobinin supramarjinal girusa vertikal pozisyonlu yerleşimiyle yapılmıştır. Bellek setindeki uyarımların ekranda belirmesinden sonraki 250., 300., 350. veya 400. ms'de TMU uygulanmıştır. Veriler yinelenmiş ölçümler ANOVA ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları supramarjinal girusun ventralinde ve posteriyöründe bulunan noktaların uyarılmasının reaksiyon zamanlarını anlamlı derecede kısalttığını göstermektedir ($F(1/13)=8,97$; $p=0,01$ ve $F(1/13)=9,45$; $p=0,009$). Ayrıca diğer tüm değişkenlerden bağımsız olarak fonolojik benzerlik gösteren bellek setlerinin, benzer olmayanlara kıyasla daha doğru hatırlandığı tespit edilmiştir ($F(1/13)=8,07$; $p=0,014$). Bulgularımız supramarjinal girusun ventral ve posteriyör kısımlarının uyarılmasının reaksiyon zamanını, uyarımın fonolojik benzerliğinden bağımsız olarak kısalttığını göstermektedir. Ayrıca fonolojik benzerliğin bellek performansını bozucu değil iyileştirici etkisi tespit edilmiştir. Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Sonuç olarak çalışmamız fonolojik depo hipotezini dışlamamakla birlikte Gömülü Süreçler Modelinde ileri sürülen bellek temsillerinin dikkatin odaklanmasıyla aktive edilmesi hipotezini de desteklemektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 14067

Anahtar Kelimeler: Supramarjinal girus; Transkranyal manyetik uyarmı; Fonolojik depo; Dikkat odağı; Sözel çalışma belleği

S5

Okadaik asit uygulaması ile oluşturulan Tau hiperfosforilasyonunun primer kortikal nöronlarda BDNF salınımı üzerine etkisi

İrem Lütfiye Atasoy, Erdiñç Dursun, Duygu Gezen-Ak, Derya Metin, Melek Öztürk, Selma Yılmaz

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Alzheimer hastalığına katılan en önemli patolojik yapılardan biri nörofibril yumaklarıdır (NFY). NFY'nin esas bileşeni hiperfosforile tau proteindir. Okadaik asit (OKA) önemli bir Protein fosfataz 2A (PP2A) inhibitörü olup PP2A'nın OKA tarafından farmakolojik olarak baskılanması Tau'nun aşırı fosforillenmesine neden olur. Beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF) nöron sağ kalımı, nörit gelişimi ve sinaptik plastisitede rol alır. Beynin AH ile ilişkili bölgelerinde BDNF ifadesinin azaldığı gösterilmiştir. BDNF'nin Tau fosforilasyonu üzerinde önleyici etkileri olduğu da bildirilmiştir. Bu çalışmada, OKA ile indüklenen Tau hiperfosforilasyonunun BDNF salınımı üzerindeki etkisini primer kortikal nöron kültürlerinde araştırdık. Primer kortikal nöronlar 16 günlük (E16) Sprague Dawley embriyolarından elde edildi. Kültür hücrelerine 8 saat süreyle 25nM OKA uygulanarak PP2A'nın baskılanması ile Tau hiperfosforilasyonu teşvik edildi. OKA'nın PP2A'yı inhibe etmede etkili olup olmadığı Tau'nun Thr231 ve Ser262 ve Tau-1 bölgelerindeki fosforilasyon düzeyi Western Blot yöntemi ile belirlenerek kontrol edildi. Kültür ortamına salınan BDNF miktarı uygulamanın 4., 8. ve 24. saatlerinde ELISA yöntemi ile saptandı. 8 saat OKA uygulanan grupta, Tau fosforilasyonunun kontrol gruplarına göre anlamlı derecede arttığı gösterildi. 4, 8 ve 24 saat süreyle yapılan Okadaik asit uygulaması sonucu BDNF seviyesinin kontrol gruplarına kıyasla 4. ve 24. saatlerde anlamlı derecede azaldığı saptandı. Sonuçlarımız Tau hiperfosforilasyonunun BDNF salınımını anlamlı derecede azalttığını göstermekte ve azalan BDNF salınımının Tau hiperfosforilasyonu sonucu bozulan mikrotübül yapısı ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 21345).

Anahtar Kelimeler: Tau proteini; Primer nöron kültürü; BDNF; PP2A; OKA

S6

Nörodejeneratif hastalıkların metabolik yollara etkisinin biyoinformatik analizi

Mustafa Sertbaş^{1,2}, Kutlu Ülgen², Tunahan Çakır^{1,*}

¹Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Kocaeli

²Boğaziçi Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, İstanbul

Hüresel ağyapılar, hücrenin çalışma prensiplerini anlama açısından önem taşımaktadır. Özellikle hastalıklar, hücre içi ağyapılarda değişikliklere yol açarak kendini gösterir. Bu nedenle, hastalıkları anlamada ve biyobelirteç ve ilaç hedefi belirlemede en önemli noktalardan biri, ilgili hastalığın hücre içi ağyapılarda neden olduğu değişikliklerin doğru bir şekilde tespit edilebilmesidir. Metabolizma, çeşitli proseslerden oluşan bir mikrofabrika görünümünde olan hücreyi çalıştıran bir sisteme benzetilebileceğinden, hastalıkların hücre metabolizmasına etkisine özel olarak odaklanmak büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma, literatürde mevcut altı farklı nörodejeneratif hastalığa (Alzheimer, Parkinson, Huntington, Şizofreni, Multipl Skleroz, Amiyotrofik Lateral Skleroz) ait transkriptom verilerini kullanarak bu hastalıkların metabolik ağyapılarda etkilediği yolları ve metabolitleri belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu amaçla, GEO (Gene Expression Omnibus) veritabanından elde edilen ilgili hastalıklara ait transkriptom verileri, grubumuz tarafından geliştirilmiş beyin metabolizmasına özgü ve asitrosit-nöron hücrelerinin metabolik etkileşimlerini içeren bir beyin metabolik modeli ile biyoinformatik yöntemlerle entegre edilerek incelenmiştir. Geliştirdiğimiz beyin modeli, 524 metabolit arasındaki 630 tepkimeyi kontrol eden 570 genden oluşmaktadır. Kullanılan biyoinformatik yöntemler, Metabolik Akı Hesaplaması, Bilgiveren Metabolit ve Yolak Analizi, ve Hesaplamalı Bağlanma Bölgesi Analizi olmak üzere oldukça çeşitlidir. Yapılan hesaplamalar sonucunda, hastalıkların özellikle enerji metabolizmasında, Krebs döngüsünde, yağ metabolizmasında ve çeşitli aminoasit yollarında değişikliklere sebep olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, her hastalığa özgü bilgiveren metabolitler belirlenmiştir. Bilgiveren metabolitler, yer aldıkları tepkimeleri kontrol eden genlerin ekspresyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlenen metabolitlerdir. Bu metabolitler, ilgili hastalıklar için biyobelirteç ve ilaç hedefi olma potansiyeli taşımaktadır. Bağlanma Bölgesi Analizi sonucunda da, metabolik yolları hastalıklara özgü kontrol eden transkripsiyon faktörleri belirlenerek hücre içi regülasyon mekanizmaları ortaya çıkarılmıştır. Örneğin, Huntington hastalığı verilerinin analizi sonucu belirlenen SP1 transkripsiyon faktörünün, literatürde bu hastalık için nörokoruyucu rolü olduğu belirtilmektedir. Çalışma sonucunda, altı farklı nörodejeneratif hastalığın metabolizmaya etkisinin biyoinformatik analiz yoluyla hastalık mekanizmalarının Sistem Tıbbi bakışıyla kapsamlı ve karşılaştırmalı incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma 2011-BAP-27 (GYTE) ve 110M464 (TÜBİTAK) kodlu projelerle desteklenmiştir.