

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı**

**GENÇ SIÇAN HİPOKAMPUSLERİNDE 0.5 VE 5 Hz 'LİK
PRİMING STİMÜLASYON SONRASI YÜKSEK FREKANSLI VE
DÜŞÜK FREKANSLI UYARI İLE GELİŞEN PLASTİSİTENİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Ayşenur ÇİMEN**

**Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

Yüksek Lisans Tezi

**Temmuz 2019
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı**

**GENÇ SIÇAN HİPOKAMPUSLERİNDE 0.5 VE 5 Hz 'LİK
PRİMING STİMÜLASYON SONRASI YÜKSEK FREKANSLI VE
DÜŞÜK FREKANSLI UYARI İLE GELİŞEN PLASTİSİTENİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Ayşenur ÇİMEN**

**Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2018-8215 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2019
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygu bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Ayşenur ÇİMEN

İmza:

X X X X

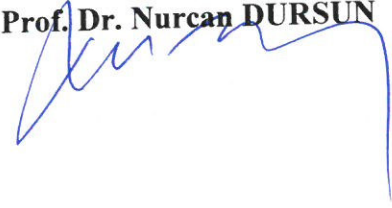
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Genç Sıçan Hipokampuslerinde 0.5 ve 5 Hz 'lik Priming Stimülasyon Sonrası Yüksek Frekanslı ve Düşük Frekanslı Uyarı İle Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

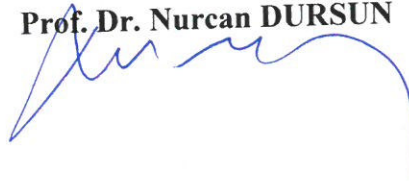
Tezi Hazırlayan
Ayşenur ÇİMEN



Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN



Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Nurcan DURSUN



Prof. Dr. Nurcan DURSUN danışmanlığında Ayşenur ÇİMEN tarafından hazırlanan “Genç Sıçan Hipokampuslerinde 0.5 Ve 5 Hz ’lik Priming Stimülasyon Sonrası Yüksek Frekanslı ve Düşük Frekanslı Uyarı İle Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

... /.../ 2019

JÜRİ

Danışman : Prof. Dr. Nurcan DURSUN (Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Cem SÜER (Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Neyhan ERGENE (KTO Karatay Üniversitesi
Fizyoloji Anabilim Dalı)

İmza

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Hayatımdaki bütün anları güzelleştiren, her an yanımda olup elimden tutan annem ve babama teşekkür ederim.

Baba yarısı sözünün karşılığı olan amcam Hasan ÇİMEN'e ve doğdukları günden beri neşe kaynağım, can yoldaşlarım olan kardeşlerim Merve, Mehmet Asaf, Hanife Esra ve Mesut ÇİMEN'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimin ilk günlerinden son günlerine kadar büyük bir sabır ve ilgiyle emeğini esirgemeyen, tüm iyi niyeti ile bilimsel ve manevi destekte bulunan çok değerli hocam Prof. Dr. Nurcan DURSUN' a teşekkür ederim.

Ders döneminden tez yazımının sonuna kadar bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Cem SÜER'e teşekkür ederim.

Ders döneminde ve tez döneminde yardımcı olan özellikle tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Burak TAN'a teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Sümeyra DELİBAŞ ve Marwa YOUSEF'e teşekkür ederim.

Projenin gerçekleştirilmesinde büyük katkıları bulunan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (BAP)' ne teşekkür ederim.

GENÇ SIÇAN HİPOKAMPÜSLERİNDE 0.5 VE 5 Hz 'LİK PRIMİNG STIMULATION SONRASI YÜKSEK FREKANSLI VE DÜŞÜK FREKANSLI UYARI İLE GELİŞEN PLASTİSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ayşenur ÇİMEN
 ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
 Fizyoloji Anabilim Dalı
 Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2019
 Danışman: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ÖZET

Sinaptik plastisite, öğrenme ve belleğin temelini oluşturur. Sinaptik plastisitenin formlarından olan uzun dönemli güçlenme (UDG) ve baskılanma (UDB), sinaptik gücün uyarım sıklığına bağlı bir değişim olarak düşünülebilir. Çalışmalar priming uyarımların UDG ya da UDB cevaplarında değişikliğe neden olabileceğini bildirmektedir. Çalışmanın amacı iki farklı uyarım frekansı (0.5 ve 5 Hz) kullanılarak düşük frekanslı uyarının (DFU) sonraki UDG büyüklüğüne etkisini araştırmaktır.

Wistar albino erkek 2 aylık sıçanlar iki grup olarak kullanılmıştır (n=8) . Elektrotlar hipokampuse yerleştirildikten sonra artan şiddetlerde uyarılarak input/output eğrileri elde edilmiştir. Metaplastisite yanıtları perforant yola 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon protokolü uygulanarak hipokampustan kaydedilmiştir. Priming stümülasyondan 5 dakika sonra yüksek frekanslı uyarı (YFU) ile UDG indüklenmiştir. Eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimi ve populasyon spike (PS) genliği için, UDG indüksiyonundan sonraki ilk 5 dakika ve son 5 dakika değerlendirilmiştir. Tek örneklem t-testi, tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi ve non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel analizi yapılmıştır.

Uyaran şiddeti ve frekans arasında gözlenen anlamlı olmayan etkileşim, grupların input-output eğrilerinin farklı olmadığını göstermiştir. 0.5 ve 5 Hz ile prime edilen sinapslarda populasyon spike genliğinde istatistiksel anlamda fark bulunmuştur ($p<0,001$). 5 Hz priming stimülasyon uygulanan sinapslarda EPSP eğimlerinde potansiyalizasyon gözlenirken ($p<0,001$), 0.5 Hz priming stimülasyon uygulanan sinapslarda post tetanik potansiyalizasyon döneminde potansiyalizasyon gözlenmemiştir. Çalışma bulguları, sinaptik olmayan uzun dönemli plastisite genliğinin, UDG öncesi verilen uyarımın frekansına bağımlı olduğunu göstermektedir. UDG'nin bu inhibisyonunun sinaptik aktivitenin daha düşük frekanslarında görülmesi, bu metaplastisite formunun, tekrarlanan nöronal aktivite sonrasında UDG eksprese etme kapasitesini değiştirebileceğini ve böylece bellek oluşumunu etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Priming stimülasyon, depotansiyasyon, hipokampus, plastisite, sıçan

**COMPARISON OF PLASTICITY EMERGING WITH HIGH FREQUENCY AND LOW
FREQUENCY WARNING AFTER 0.5 AND 5 HZ COMMUNICATION RESULTS IN
YOUNG RAT HIPPOCAMPUSES**

Ayşenur ÇİMEN

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis, July 2019

Supervisors: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

Synaptic plasticity is the basis of learning and memory. Long-term potentiation (LTP) and depression (LTD), forms of synaptic plasticity, can be considered as a change in synaptic strength due to the frequency of stimulation. Studies have reported that priming stimulation may change LTP or LTD responses. The aim of the study is to investigate the effect of low frequency stimulation (LFS) on the following details LTP magnitude by using two different excitation frequencies (0.5 and 5 Hz).

2 months old Wistar albino male rats were used as two groups (n = 8). After placing the electrodes in the hippocampus, the input / output curves were stimulated by increasing intensity. Metaplasticity responses were recorded from hippocampus by inducing perforant pathway with two different priming stimulation protocols including 0.5 Hz and 5 Hz. LTP induced by high frequency stimulation (HFS) 5 minutes after priming stimulation. For the stimulus postsynaptic potential (EPSP) slope and population amplitude (PS), the first 5 minutes and the last 5 minutes after LTP induction were evaluated. Statistical analysis was performed with single sample t-test, ANOVA test with repetitive measurements, and non-parametric Mann-Whitney U test.

The non-significant interaction observed between stimulus intensity and frequency showed that the input-output curves of the groups were not different. There was a significant difference in population spike amplitude in the synapses primed with 0.5 and 5 Hz ($p < 0.001$). Potentialization was observed in the EPSP slope in post-tetanic potentialization period where 5 Hz priming stimulation synapse ($p < 0.001$), whereas not in the synapses where 0.5 Hz priming stimulation was applied. The study findings show that the amplitude of non-synaptic long-term plasticity is dependent on the frequency of stimulation given before LTP. Seeing this inhibition of LTP at lower frequencies of synaptic activity suggests that this form of metaplasticity may alter the capacity to express LTP after repeated neuronal activity, thereby affecting memory formation.

Keywords: Priming stimulation, depotentiation, hippocampus, plasticity, rats

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. ÖĞRENME VE BELLEK.....	4
2.1.1. ÖĞRENME.....	4
2.1.1.1. Öğrenme Tipleri	4
2.1.2. BELLEK.....	6
2.1.2.1. Belleğin Sınıflandırılması	6
2.1.2.2. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunda Rol Alan Nöromediyatör Sistemler..	9
2.2. HİPOKAMPUS	11
2.2.1. HİPOKAMPUSUN EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	12
2.2.2. HİPOKAMPUSUN HİSTOLOJİSİ	13
2.2.3. HİPOKAMPAL YOLLAR.....	14
2.2.3.1. Afferent Yollar	14
2.2.3.2. Efferent Yollar.....	15

2.2.3.3. Papez Devresi	16
2.2.4. HİPOKAMPUS FİZYOLOJİSİ	16
2.2.5. HİPOKAMPUS BİLGİ AKIŞI	17
2.2.6. DENTAT GİRUS.....	18
2.2.6.1. Dentat Granül Hücresi	19
2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE	21
2.3.1. HEBB TEORİSİ.....	22
2.3.2. SİNAPTİK PLASTİSİTE MEKANİZMALARI	23
2.3.3 KISA SÜRELİ PLASTİSİTE	24
2.3.4. UZUN SÜRELİ PLASTİSİTE	24
2.3.5. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME (UDG).....	25
2.3.5.1. UDG İndüksiyonu.....	25
2.3.6. UZUN DÖNEMLİ BASKILANMA (UDB).....	26
2.3.6.1. UDB İndüksiyonu	27
2.3.7. HOMEOSTATİK PLASTİSİTE.....	27
2.3.8. HOMOSİNAPTİK VE HETEROSİNAPTİK PLASTİSİTE	28
2.4. METAPLASTİSİTE	29
2.4.1. METAPLASTİSİTENİN MEKANİZMALARI.....	30
2.4.1.1. NMDAR Aracılı Metaplastisite (UDG İnhibisyonu)	30
2.4.1.2. mGluR Aracılı Metaplastisite (UDG Fasilitasyonu)	32
2.4.1.3. Glutamaterjik Olmayan Metaplastisite	33
2.4.2. BDNF'NİN METAPLASTİSİTEYE ETKİSİ.....	34
2.4.3. HOMOSİNAPTİK METAPLASTİSİTE	35
2.4.4. HETEROSİNAPTİK METAPLASTİSİTE.....	35
2.4.5. METAPLASTİSİTENİN İŞLEVLERİ	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40

3.1. DENEY HAYVANLARI VE GRUPLANDIRMA.....	40
3.1.1. GRUPLARIN OLUŞTURULMASI	40
3.2. METAPLASTİSİTE KAYITLARININ ALINMASI	40
3.2.1. CERRAHİ İŞLEMLER	40
3.2.2. UYARI VE KAYIT	40
3.2.3. TİPİK ELEKTRİKSEL YANITIN ELDE EDİLMESİ	41
3.2.4. VERİ KAZANIMI VE UYARIMI	42
3.2.5. GİRİDİ –ÇIKTI EĞRİLERİ (INPUT- OUTPUT CURVES).....	42
3.2.6. METAPLASTİSİTE KAYDI	43
3.3. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK	43
4. BULGULAR	45
4.1. METAPLASTİSİTE KAYIT ÖNCESİ INPUT-OUTPUT EĞRİ DEĞERLERİ.....	45
4.2. METAPLASTİSİTE YANITLARININ POST TETANİK POTANSİYALİZASYON VE İDAME DÖNEMLERİNE AİT PS GENLİĞİ VE EPSP EĞİM DEĞERLERİ	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
6. KAYNAKLAR	54
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

UDG	Uzun Dönemli Güçlenme
UDB	Uzun Dönemli Baskılanma
DFU	Düşük Frekanslı Uyarı
YFU	Yüksek Frekanslı Uyarı
EPSP	Eksitator Postsinaptik Potansiyel
5-HT	Serotonin
PKC	Protein kinaz-C
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
PKA	Protein Kinaz-A
CER	Caerulein
GABA	Gama Aminobütirik Asit
NE	Norepinefrin
NMDA	N-metil D-aspartat
NMDAR	NMDA Reseptörü
SUB	Subikulum
CA	Cornu Ammonis
GAD	Glutamat Dekarboksilaz
CCK	Kolesistokinin
VIP	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
EK	Entorinal Korteks
DG	Dentat Girus
MPY	Medial Perforant Yolak
LPY	Lateral Perforant Yolak
SK	Schaffer Kollateralleri
MEK	Medial Entorhinal Korteks
LEK	Lateral Entorhinal Korteks
MT	Moleküler Tabaka
GT	Granüler Tabaka

PT	Piramidal Tabaka
AP	Aksiyon Potansiyeli
PSP	Postsnapik Potansiyel
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropinoik asit
AMPAR	AMPA Reseptörü
BCM	Bienenstock, Cooper ve Munro Teorisi
CaMKII	Ca^{2+} / CaM-bağımlı protein kinaz II
NO	Nitrik Oksit
mGluR	Metabotropik Glutamat Reseptörleri
yAHP	Yavaş Ard-Hiperpolarizasyon
PLC	Fosfolipaz C
PS	Populasyon Spike
RyR	Riyanodin Reseptörü
DHPG	Dihidroksifenilglisin
TBS	Teta Burst Stimülasyon
PTP	Post Tetanik Potansiyasyon
ACh	Asetilkolin
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
PY	Perforant Yolak
SLM	Stratum Lacunosum Moleculare
SR	Stratum Radiatum
ØM	Modifikasyon Eşiği
APV	2-Amino-5- Fosfonopentanoik Asit
SO	Stratum Oriens
CREB	cAMP-Yanıt Element-Bağlayan
SFA	Spike Frekans Adaptasyonu
ML	Medial - Lateral
I/O	Input – Output
ACPD	1-Amino-1,3-Dikarboksisiklopentan

IP3	İnositol 1,4,5-Trisfosfat
PSD-95	Postsinaptik Dansite Proteini 95
mAChR	Muskarinik Asetilkolin Reseptörü
A₂R	Alfa-2 Adrenarjik Reseptör
PKMζ	Protein Kinaz M Zeta



TABLolar LİSTESİ

- Tablo 4.1.** 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarında 0,1 mA – 1,5 mA arasında değışen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin değeri.....46
- Tablo 4.2.** 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen Post Tetanik Potansiyalizasyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliğı ve EPSP eğimi ortalama değeri. * $p < 0,001$ 0.5 Hz'e göre.....48



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Şematik hipokampus	12
Şekil 2.2. Trisinaptik devreyi gösteren basitleştirilmiş bir hipokampal devre. Cornu Ammonis (CA), Dentat Girus (DG), Entorinal Korteks (EK), Lateral Perforant Yol (LPY), Medial Perforant Yol (MPY), Subikulum (S), Schaffer Kollateralleri (SK).	18
Şekil 2.3. Dentat granül hücresi (mt: moleküler tabaka, gt: granüler tabaka, pt: piramidal tabaka)	20
Şekil 2.4. NMDA ve AMPA reseptörlerinin mekanizmaları.	24
Şekil 2. 5. BCM sinaptik plastisite modeli.....	36
Şekil 3.1. Tipik bir elektriksel aktivite kaydında PS ve EPSP değerleri hesaplanması	42
Şekil 3.2. Metaplastisite kaydı deney protokolü şeması.....	43
Şekil 4.1. 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan dentat girus nöronlarından 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan Populasyon Spike (PS) genlikleri (A) ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğim değerleri(B).	45
Şekil 4.2.- 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen Populasyon Spike Genlikleri. (1: Posttetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi). * $p < 0,001$ 0.5 Hz'e göre.....	47
Şekil 4.3. 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen EPSP Eğimleri. (1: Post tetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi)	48
Şekil 4.4. 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi PS yanıtlarının genlik değerleri (%'lerinin ortalamaları). * $p < 0,001$ 0.5 Hz'e göre.....	49
Şekil 4.5. 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi ortalama EPSP eğimi değerleri (%'lerinin ortalamaları).	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Basit bir soru gibi görülen ‘Bilgiler sinir sisteminde nasıl saklanır?’ sorusunun belleğin biyolojik temellerinin çalışıldığı yaklaşık 50 yıl içinde cevaplanmasının zor olduğu açıktır. Öğrenme ve belleğin davranışsal gözlemleri, kısa süreli belleğin, uzun süreli belleğin ve şartlandırmanın işlevsel yönlerinin birçoğunu karakterize etmede başarılı olmuştur. Bununla birlikte, teknolojik kısıtlamalar ve sinir sisteminin karmaşıklığı nedeniyle, öğrenme ve belleğin arkasındaki nörobiyolojik dayanakların bilgisi oldukça eksiktir.

Sinaptik plastisite, sinirsel bağlantıların güçlendirme veya zayıflama ile değişme kabiliyeti, öğrenme için fizyolojik bir açıklama sağlama potansiyeline sahip devrim niteliğindedir, ancak mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Öğrenme ve belleğin karmaşıklığı, bu basit değişikliklerden nasıl ortaya çıkabilir sorusu sinirbilimdeki en ilginç sorulardan biridir.

Sinaptik plastisitenin formları uzun dönemli güçlenme (UDG) ve uzun dönemli baskılanmadır (UDB). Uzun dönemli güçlenme, tetanik uyarımı takiben sinaptik bağlantıların aktivitelerinin uzun süreli artışıdır ve nörobilimde belleğin hücresel temeli için anahtar bir mekanizma olarak kabul edilir. Uzun dönemli güçlenme , sinaptik iletimin kalıcı bir şekilde artmasıyla sonuçlanan aktiviteye bağlı bir sinaptik plastisite biçimidir.

UDB, UDG'nin tersi olan durumdur. Sinapsların bastırıldığı ve uzun süreli, düşük frekanslı uyarının ardından azalmış duyarlılık sergilediği bir yöntemdir. Daha az kapsamlı bir şekilde çalışılan UDB'nin verimlilik için sinir sisteminin devrelerini düzenleme yetenekleri açısından kritik olduğuna inanılmaktadır.

Hipokampal nöronların tekrar tekrar uyarılması, memeli beynindeki belleğin birincil hücresel modeli olan uzun süreli güçlenme olarak adlandırılan sinaptik güçte kısa ve uzun süreli bir artışa neden olabilir. Beynin birçok bölgesinde, afferentlerin yüksek

frekanslı uyarılması (YFU), sinaptik etkinliğin uzun dönemli güçlenmesiyle sonuçlanırken, düşük frekanslı uyarılması (DFU), sıklıkla sinaptik kuvvetin uzun dönemli baskılanmasına neden olur (Bear ve Malenka, 1994). Bununla birlikte, bu sinaptik plastisitenin yönü ve derecesi, sadece sinaptik aktivasyon modelinden ve başlangıçtaki sinaptik etkinlikten daha fazla yönetilmektedir. Önceki sinaptik aktivite, müteakip olarak kullanılan sinaptik modifikasyonları şekillendirebilir. Dolayısıyla, sinapsların plastisitesi, aktivasyon geçmişlerinin bir fonksiyonu olarak değişmektedir.

İlk kez 1966'da Bliss ve Lomo tarafından keşfedilen bu etki büyük bir heyecana neden olmuştur (Bliss ve Lømo, 1973). Çünkü bu, nöronların arasındaki bağların gücündeki kalıcı değişikliklerin öğrenme ve belleğin temelini oluşturduğuna dair dolaşmakta olan önemli bir fikri desteklemektedir. Sıçan hipokampus deneylerinde keşfedilen UDG, bir akson demetine iletilen yüksek frekanslı elektriksel uyarının, bu nöronların stimülasyona karşı artan duyarlılığı veya 'güçlendirilmesi' ile sonuçlandığı bir süreçtir. İki sinaps yapan hücre arasında, bir nöron bir diğerini tekrar tekrar uyarırsa, ilk nöron ikinci nöronu daha kolay aktive edebilir. Bu, iki iletişimsel nöron arasındaki sinaptik iletimin güçlendirilmesi ile sonuçlanır. Bu güçlenme günlerce sürdüğü için (bir çalışmada bütün bir yıla kadar), bellek izlerinin sinirsel yapılarda kodlandığı birincil süreç olduğuna inanılmaktadır (Abraham ve ark., 2002).

Beynin öğrenme, hatırlama ve uyarana uyum sağlama yeteneği tamamen sinaptik plastisite açısından açıklanamamasına rağmen, günümüzde çoğu bellek araştırması, tüm bu yeteneklerin ortaya çıktığı temelin, plastisite olduğu varsayımına dayanmaktadır.

Metaplastisite, yüksek veya düşük frekanslı uyarımın, bir nöronun gelecekte UDG veya UDB'ye uğrama derecesini etkilediği bir süreçtir. Sinaps kuran iki nöron arasında, bu daha önceden güçlendirilmiş nörondaki UDG'yi tetiklemek için gerekli olan daha büyük ölçülü frekansta bir uyarıcı olarak görülür.

Metaplastisitenin indüksiyonunun iki temel kriter gerektirdiği bilinmektedir: (1) primer uyarıcının sona ermesinden sonra devam eden priming etkinliğinin bir sonucu olarak nöral fonksiyonda bir değişiklik ve (2) Bir sonraki plastisite ile indüklenen olaya verilen cevaptaki bir değişiklik. Bu metaplastisite, geleneksel plastisite anlayışından farklıdır ve modülasyonu plastisitenin indüksiyonu ile bağlantılı olarak gerçekleşir.

Metaplastisite için kullanılan primer uyarıcılardan birisi priming stimülasyondur. Priming stimülasyon astarlama anlamına gelir. Sinapsı uyatarak bir sonraki etkinlik için

hazırlar. Priming stimölasyonun şiddetine bağlı olarak sonrasında verilen uyarı sinaptik etkinlikte UDG veya UDB oluşturur.

Metaplastisitenin özgül mekanizmaları ve işlevleri belirsizdir, ancak sinaptik bellek izlerinin korunmasında ve sinaptik plastisitenin sıkı, dinamik bir aralıkta tutulması açısından kritik görünmektedir. Sinaptik uyarımların nöral temsili sinaptik plastisite ise, metaplastisite bu plastisitenin nöral geçmişidir.

Bu çalışma ile elektriksel uyarılar ile oluşturulan priming stimölasyon sonrası UDG yanıtlarında meydana gelecek değişiklikler incelenip literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. ÖĞRENME VE BELLEK

2.1.1. ÖĞRENME

Öğrenme ve bellek birbirinden farklı fonksiyonlardır. Öğrenme aktivitelerle elde edilen yeni bilgi ve beceri edinme fonksiyonu iken bellek elde edilen bu aktivitelerin depolanarak ihtiyaç duyulduğunda geri çağırılmasıdır (Wright ve Watkins, 1987). Öğrenme kişinin etrafında meydana gelen dış etkiler sonucu nöronlarda yapısal, elektriksel ve kimyasal değişiklikler yaparak meydana gelen yeni sinaptik bağlar ile gerçekleştirilir. Oluşan bağlar ile elde edilen öğrenme tekrarlarla kuvvetlenir ve bellek, bu sinirsel etkinlikler sonucu gerçekleşen nöronlar arasındaki sinaptik ileti kapasitesindeki artıştan kaynaklanır. Bir canlının aktivitelerle bilgi ve beceri edinme; bilgiyi kodlama, depolama ve geri çağırma ile elde ettiği öğrenme becerisi çevreye adapte olma ve hayatta kalma için önemlidir.

Literatürde pek çok öğrenme tipleri mevcuttur. Ancak en sık kullanılan sınıflandırma aşağıda sunulmuştur (Carew ve ark., 1983; Yiğit, 2001; Kandel, 1991).

2.1.1.1. Öğrenme Tipleri

1- Asosiyatif Öğrenme

- a. Şartlı refleks
- b. Operan şartlandırma

2- Non-Asosiyatif Öğrenme

- a. Habitüasyon (alışma)
- b. Sensitizasyon (duyarlılaşma)

3- Refleksif Öğrenme

1- Asosiyatif Öğrenme

Bu öğrenme çeşidinde canlı, iki farklı uyaran arasında ilişki kurarak öğrenme sağlar. Şartlı refleks ve operan öğrenme olmak üzere iki farklı tipi mevcuttur.

a- Şartlı Refleks (Klasik Koşullanma): Asosiyatif öğrenmenin en klasik örneğidir. Tek başına uygulandığında yanıt oluşturmeyen bir uyarının (şartlı) yanıt oluşturan başka bir uyarı ile (şartsız) tekrarlayıcı bir şekilde uyarılması ile bir süre sonra yanıt oluşturmeyen uyarının tek başına verildiğinde yanıt oluşturma durumu oluşur. Yani canlının bir uyarı ile başka bir uyarıyı eşleştirmesidir. Şartlı reflekslerde süre önemlidir ve ortalama 0.5 saniye olmalıdır. Ayrıca şartlı uyaran şartsız uyarıdan mutlaka önce gelmelidir (Carew ve ark., 1983). Bu öğrenmeyi Rus fizyolog ve psikolog olan Ivan Pavlov ilk kez tanımlamıştır. Pavlov yaptığı deneyde ilk önce zili çalmış, ardından da et vererek köpeği salya salgılamaya şartlamıştır. Belirli bir tekrardan sonra Pavlov et vermeyi keserek sadece zil çalmaya devam etmiş ve köpekte et olmadan da salya salgısının uyarıldığını göstermiştir. Bu bir şartlı refleksdir ve bu öğrenme fonksiyonunda serebral korteks görev alır.

b- Operan Şartlandırma (Enstrümental Koşullanma): Bazı görevlerin ödül ya da ceza yöntemiyle öğrenilmesidir. Şartlı reflekslerde iki farklı uyaran ilişkisi varken, operan şartlandırma da bir davranış ve onun karşılığı arasındaki ilişki vardır. Davranış ve onun karşılığı arasındaki zaman önemlidir (Kandel, 1991). Ödül vermek davranışı pekiştirerek canlınin o davranışı tekrarlamasını artırır iken ceza vermek canlınin o davranışı yapmasını azaltır (Gragnotati, 2017). Bu şartlandırma klinikte istenmeyen durumların düzeltilmesi için kullanılır. Örneğin kronik alkoliklerde, alkol ile beraber emetik verilerek alkol kusma ve bulantıyla eşleştirilerek alkol alımı engellenebilir.

2- Non-Asosiyatif Öğrenme

Non-asosiyatif öğrenmenin, habitüasyon (kanıksama-alışma) ve sensitizasyon (duyarlılaşma) olmak üzere tipleri mevcuttur.

Habitüasyon (Kanıksama): Önemsiz uyarılara karşı oluşan motor yanıtın giderek azalması ya da zamanla yok olmasıdır. Bu öğrenme tipinde iyi ya da kötü bir etki oluşturmeyen hafif ya da düşük frekanslı tekrarlayan uyarıların zamanla presinaptik

uçta açılan Ca^{2+} kanalında azalmaya neden olarak nörotransmitter salınımını azaltır. Bu da giderek motor yanıtı azaltır ya da sonlandırır.

Sensitizasyon (Duyarlılaştırma): Canlının normal şartlarda cevap vermeyeceği bir uyarana eklenen başka bir duysal uyaran sonucu yanıt vermeye başlamasıdır. Buna örnek olarak bir annenin uykuda duyduğu seslere uyanmaması ama bebeği doğduktan sonra uykuda duyduğu bebeğinin sesine uyanması verilebilir.

3- Refleksif Öğrenme

Sadece el ve fiziksel beceri kullanılan sözel ve sembolik zeka gerektirmeyen öğrenme tipidir.

2.1.2. BELLEK

Biliş (kognisyon) bilginin toplanması, depolanması, geri çağırılması ve kullanılmasını kapsayan fizyolojik bir süreci ifade eder. Aynı zamanda bellek, hayal etme, konuşma, akıl yürütme, problem çözme ve karar verme gibi çok geniş mental süreçleri içerir. Bellek elde edilen bilgileri depolama, geri çağırma ve geçmişteki anıları bilinçli veya bilinçsiz olarak tekrar hatırlama olarak tanımlanır. Bilgilerin depolanması öğrenildikten hemen sonra başlar ve saatler hatta günler sonra bile devam edebilir. Bu fonksiyonun temelinde beyinde kimyasal ve elektriksel çeşitli olayların meydana gelmesi ve yeni internöral yolların oluşması yatar ve bu fonksiyonun gerçekleşmesi için uzun zaman gerekebilir. Bilginin depolanması sırasında %1 bilgi seçilir, ancak beynin bilgi depolama kapasitesi sınırsızdır. Belleğe alınan bilgilerin öncelik sırası kişiye göre değişir.

Önemli bir bilgi veya olay parçasını unuttuğumuzda, belleğin değerli karakteri akla gelir. Bellek ile mevcut bilgiyi güncelleyebilir ve bir deneyimi başkalarıyla karşılaştırabiliriz. İnsan beyninin en temel yeteneklerinden biri bellek işlemesidir, hatırladığımız şey kim olduğunuzu belirler. Beynin farklı alanları, belirli deneyimleri, olayları ve becerileri kodlama, kaydetme ve hatırlama sırasında aynı anda veya en azından milisaniyelik farkla harekete geçer (Seel, 2012).

2.1.2.1. Belleğin Sınıflandırılması

Bazı anılar belleğimizde çok kısa süre yer alırken, bazıları daha uzun süre saklanabilir. Bu zaman kavramına göre bellek 3 gruba ayrılır.

1- Kısa Süreli Bellek

Kişinin olayları ya da bilgileri saniyeler ya da dakikalarla ifade edilebilecek kadar saklanma ve geri çağırma yeteneği kısa süreli bellek olarak adlandırılır. Telefon numarasında bulunan rakamların çok kısa bir süre için akılda tutulabilmesi buna örnek verilebilir.

Kısa süreli belleğin mekanizması olarak presinaptik kolaylaştırma ya da inhibisyon gösterilir. Bu olay presinaptik nöronun kendi üzerinde sonlanan diğer bir nöronun salınan nöromediyatörlerin presinaptik membranda oluşturduğu kolaylaştırma ya da inhibisyon etkisi yapmasıyla oluşur.

Çalışma Belleği (Working Memory)

Bazı durumlarda kişi birden fazla işi aynı anda yapmalıdır. Buna bir öğrencinin öğretmeni dinlerken not alması ve aynı zamanda tahtaya bakması faaliyetlerini birlikte yapma durumu örnek olarak verilebilir. Birçok duysal sinyal işlenerek duysal ve motor beceriler ortaya çıkar. Bu bellek çalışma belleği olarak adlandırılır.

Yapılan çalışmalarda kişiden karmaşık bir faaliyeti hatırlaması istendiğinde prefrontal korteksin aktive olduğu görülmüştür. Bu durum bellekler arası geçişte prefrontal korteksin yönetici olabileceğini düşündürür. Bu bölge kısa süreli bellek ile çalışma belleği arasındaki ilişkiyi düzenler.

2- Orta Süreli Bellek

Bu bellekte hatırlama dakikalar ya da haftalar sürebilir. Bilgiler daha kalıcı hale dönüşmek için tekrarlanmadığında söner ve kaybolur. İlkel hayvanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki orta süreli belleği belirleyen mekanizmanın temeli presinaptik sonlanma veya postsinaptik membranda birkaç dakika ya da hafta sürebilen kimyasal ve/veya fiziksel değişikliklerdir.

3- Uzun Süreli Bellek

Orta süreli bellekteki bilgilerin tekrarlar ile kalıcılığı arttırılarak daha uzun süre saklanması uzun süreli bellek olarak adlandırılır. Buradaki bilgilerin saklanma süresi limitsizdir. Uzun süreli bellek diğer bellek türlerinde de olduğu gibi bu işi sinapslarda güçlendirme ya da baskılama ile yapar. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda

uzun süreli belleğin oluşması için sinapslardaki sinyal iletimini değiştiren fiziksel yeniden yapılanmalar gözlenmiştir.

Fiziksel yapılanmaların en önemlileri şunlardır:

- 1- Nörotransmitter salgısını artırmak üzere vezikül serbestlenme bölgelerinin artması.
- 2- Serbestlenen nörotransmitter vezikül sayısının artması.
- 3- Presinaptik sonlanma sayısının artması.
- 4- Dendritik dikenlerin yapısında, daha güçlü sinyal iletimi sağlayacak yapısal değişikliklerin olması.

Kısa süreli bellekte hipokampus aktive olurken uzun süreli bellekte neokorteksin farklı alanları aktivasyon gösterir. Belleğin (görsel, kokusal, işitsel, vb.) çeşitli bölümleri bu işlevlerle ilgili korteks bölgelerinde oluşturulur. Bu bölgelerdeki sinapslar iletimin gücünde uzun süreli değişiklikler yaparak birbirlerine bağlandıkları zaman bellek devreye girince görsel, işitsel vb. bileşenler hep birlikte ortaya çıkar.

Bir bilgi uzun süreli belleğe yerleştikten sonra pekçok diğer bilgi ile birlikte çağırılır. Mesela bir manzara anısı sadece bu manzaraya benzeyen bir görüntü ile değil aynı zamanda bu manzaraya eşlik eden ses veya koku ile ya da “manzara” ya da “görünüm” gibi sözcüklerle de çağırılabilir. Buradan bellekte depolanmış bilgiye giden birden fazla yol veya anahtar olduğu anlaşılır. Dahası çoğu anının duygusal bir bileşeni ya da “rengi”de vardır.

Semantik bellek ya da anlamsal bellek anlamlar, anlayışlar ve diğer kavram tabanlı bilginin işlendiği uzun süreli bellek bölümüdür. Kişinin kelimeleri anlamlandırmasını sağlar. Dünya hakkındaki genel bilgiyi ve gerçek bilgilerin bilinçli hatıralarını kapsar. Genel kültür, kurallar, kavramlar, genellemeler bu bellektedir. Semantik bellek ve epizodik bellek birlikte belleğin iki önemli biriminden biri olan bildirimsel belleği (açık bellek) oluştururlar. Epizodik bellek (olaysal bellek); uzay-zaman, aksiyonlar ve aktörlerden oluşur. Uzay-yer ve zaman bağlı olayları kapsar. Örneğin, geçmiş zamandaki tatil anısı bu bellekte saklanır. Semantik bellekte ise öğrenilmiş sözcük bilgileri saklanır. Örneğin geçmişte yapılan tatil yerinin ismi semantik bellektedir. Semantik bellek anlamsız kelime ve cümleleri anlamlandırabilir. Önceden edinilmiş bilgiler kullanılarak yeni tanımlar elde edilebilir.

Uzamsal bellek çevre ve mekan oryantasyonunu sağlar. Kişi uzamsal belleğiyle bildiği bir şehri rahatlıkla gezebilir. Mekânsal anılar bilişsel harita olarak özetlenir.

Bellek fizyolojik olarak iki tiptir. Bunlar eksplisit (deklaratif=açık) ve implisit (örtük) bellektir. Eksplisit bellekte bilinç (veya en azından uyanıklık) durumu gereklidir. Bilginin hipokampus veya beynin mediyal temporal loblarının diğer bölümlerinde saklanmasına bağlıdır. İmplicit bellek ise uyanıklık gerektirmez. Bilginin korunmasında genellikle hipokampusteki süreçler rol almazlar.

2.1.2.2. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunda Rol Alan Nöromediyatör Sistemler

Öğrenme ve belleğin temelini nöronal plastisite oluşturur. Nöronal plastisitenin oluşmasında ise katekolaminler, opioidler ya da kanabinoidler gibi nöromodülatörlerin rol aldığı düşünülür. 1970’de Seymour Kety (Kety, 1970) tarafından katekolaminler ve serotonin (5-HT) de dahil olacak şekilde bazı biyojenik aminlerin çevresel etmenlere adaptasyon sürecinde belleğin oluşmasında daha etkili olduğu belirtilmiştir. Kişinin uyarılma durumu, onun bellek oluşumunun hassasiyetini ve gücünü etkileyebilir. Bu durum duygusal bazı şartların bellek oluşumunda görev aldığını gösterir.

Bellek oluşumunda birçok nöromediyatör rol alır. Protein kinaz-C (PKC), siklik adenosin monofosfat (cAMP), protein kinaz-A (PKA) ve kolesistokinin bunlardan bildirilenlerdir (Takeo ve ark., 2003; Blank ve ark., 2003). Bazı nöromediyatörler öğrenme üzerinde kolaylaştırıcı etki yaparken bazıları inhibe edici etki gösterebilir. Buna caerulein (CER) ve PKC inhibitörlerinin bellek üzerinde inhibe edici etkisi örnek verilebilir (Blank ve ark., 2003). Glutamat, gama aminobütirik asit (GABA), dopamin, asetilkolin, serotonin, norepinefrin (NE) uzamsal bellekte rol alan nöromediyatörler olarak bildirilmiştir ve öğrenme ile ilgili olarak bu nöromediyatör maddelerin karşılıklı ilişkisi bilinmektedir (Myhrer, 2003).

Glutamaterjik N-metil D-aspartat (NMDA) ve serotonerjik reseptörler hipokampusta fazlaca bulunur. Serotonin içeren nöronların hücre gövdeleri beyin sapının orta hat rafe çekirdeklerinde bulunur (Takeo ve ark., 2003). Bu nöronlar hipokampus, serebral korteks, septum, preoptik alan ve hipotalamusun serotonerjik innervasyonunun kaynağıdır (Takeo ve ark., 2003). Yapılan araştırmalar, sıçan hipokampusunun eksitabilitesinin düzenlenmesinde serotonerjik innervasyonun önemli görev aldığını göstermiştir. Aynı zamanda serotonerjik innervasyonun kısa süreli bellek yapıları arasındaki sinyal iletiminde görev aldığı bildirilmiştir (Durmuş ve Aşçıoğlu, 2005).

Glutaminerjik reseptörler öğrenme ve bellek fizyolojisinde aktive ettikleri hücre içi kimyasal süreçler üzerinden sinaptik plastisite oluşumunda önemli rol alırlar. Glutamatın hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörleri, farklı sinaptik plastisite türlerinin oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Bazal durumda presinaptik uçtan salınan glutamat, AMPA reseptörünü aktive ederek depolarizasyon sağlarken, NMDA reseptörünün kanal porunda bulunan Mg^{2+} blokajı nedeniyle kanalı aktive edemez.

AMPA reseptörleri, ağırlıklı olarak GluR1/2, GluR2/3 ve homomerik GluR1 kanallarıdır. Bu reseptörler postsinaptik membranı depolarize ederek NMDA reseptör kanallarındaki Mg^{2+} blokajını kaldırır. Bu reseptörler ~100–600 μs 'de aktive olup ~5–10 ms içinde deaktive olurlar ve hücre içine yönelen eksitator akımları, böylece hızlı eksitator postsinaptik geçişi oluştururlar (Horvath ve ark., 1989).

Dentat girustaki tüm piramidal nöronlarda ve pek çok internöronda NMDA reseptörü bulunur (Soderling ve Derkach, 2000; Arnsten ve ark., 2005). Bu reseptörün aktive olması için sadece glutamat bağlanması yeterli değildir, aynı zamanda reseptördeki Mg^{2+} blokajının kalkması gerekir. NMDA reseptörlerinin hem pre- hem de post-sinaptik olarak bulunması farklı plastisite mekanizmaları oluşmasını sağlar. Post-sinaptik NMDA reseptörleri peri-sinaptik ve ekstra-sinaptik olarak bulunabilirler; farklı şekillerde uyarılarak farklı roller alabilirler. Reseptörlerin alt birim bileşenleri ve sinaptik lokalizasyonları plastisite de farklı süreç oluşumu için önemlidir.

Beyinde NE içeren nöronların hücre gövdeleri lokus seruleus, pons ve medulladaki çekirdeklerde bulunmakta ve bu nöronların aksonları omuriliğe, serebelluma ve hipokampuse uzanmakta, hipotalamus, talamus, bazal telensefalon ve bütün neokorteksi innerve etmek üzere yükselmektedirler.

Dorsal ve orta hatta bulunan rafe çekirdeklerinin uyarılmasının hipokampus serotonin içeriğini arttırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda lokus seruleus ve rafe çekirdeklerinin bağlantılı olduğu, bu alanlardan birinin uyarılmasının hipokampusta her iki monoamini de arttırdığı görülmüştür. Serotonin içeriği azalmış hipokampuse sahip sıçanlarda yapılan deneylerde Morris su tankında öğrenmenin azaldığı bildirilmiştir. Öğrenmeden önce serotonin uygulanan yaşlı sıçanlarda yer belleğinin arttığı görülmüştür.

Bilişsel süreçler ve onların altında yatan nöral mekanizmalar hakkındaki çalışmalar çoğunlukla amnezik hastaların vaka çalışmalarından ve öğrenme ve belleğin farklı formları da hayvan deneylerinden elde edilmiştir (Wright ve Watkins, 1987;

Eichenbaum ve ark., 1996; Milner ve ark., 1998, Eichenbaum, 1999; Tulving ve ark., 1994). Yapılan bu çalışmalar öğrenme ve bellek için hipokampusun temel bir görev aldığını ve anımsatıcı süreç için medial temporal lobun gerekliliğini göstermiştir.

Hipokampuse bağımlı bellek ile ilgili yapılan çalışmalar memeli beynindeki bellek fonksiyonu mekanizmalarının açıklanmasında faydalı olmuştur (Eichenbaum ve ark., 1996; Olton ve Samuelson, 1976; Morris, 1981; Jarrard, 1993). İbobotenik asitle yapılan hasarlanma sonrası çalışmalar hipokampusta bulunan alanların farklı kognitif görevler yapabileceğini göstermiştir. Buna örnek olarak dorsal subikulum (SUB)'da oluşan bölgesel hasar sonucu uzamsal bellek için SUB'un gereğinin anlaşılması verilebilir (Jarrard, 1993; Bouffard ve Jarrard, 1988; Morris ve ark., 1990; Cho ve Jaffard, 1995). Tüm dorsal hipokampusteki lezyonlar bellek oluşumundan sonra yapıldıysa bellek performansı ile ilgili bir problem görülmemiştir. Bu da, uzamsal bellek oluşumunda bilginin kodlanması için dorsal hipokampuse gerek olduğunu fakat depolama ve geri çağırma süreçlerinde dorsal hipokampuse olan ihtiyacın azaldığını ve ekstra-hipokampal yapıların gerekliliğini gösterir (Jarrard, 1993). Hipokampusun yeni oluşan bilgileri işlediği düşünülmektedir. Bu bilgilerin hipokampuse bağımlılığının zamanla azalması bilgilerin hipokampustan kortekse transfer olmasıyla açıklanabilmektedir (Frankland ve Bontempi, 2005).

2.2. HİPOKAMPUS

Hipokampus, medial temporal lobda entorinal kortekste bulunan beyin küçük bir yapısıdır (Şekil 2.1). Beynin bu denizati şeklindeki bölgesi, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe kadar bilgilerin pekiştirilmesi için gereklidir. Temel olarak, hipokampusun uzun süreli depolama için kortekste iletilmeden önce kısa süreli bellekte bilgi parçalarını geçici olarak depoladığı düşünülmektedir. Hipokampus ayrıca, beyin yeni nöron oluşturma kapasitesine sahip birkaç alanından biridir. Ayrıca in vivo olarak yapılan pek çok deneysel çalışma, hipokampusun duysal işlem, mekansal gezinme ve mekansal belleği kontrol etmedeki kritik rolünü göstermektedir (Isaacson, 2002). Hipokampus yaklaşık 5-8 cm uzunluğunda olan gri cevher tabakasıdır. Filogenetik olarak beyin en eski beyin bölümünden olan hipokampus, arşikorteks olarak da adlandırılır (İzci ve Erbaş, 2015). Hipotalamus, singulat girus ve amigdala ile birleşen hipokampus limbik sistemi oluşturur.



Şekil 2.1. Şematik hipokampus

2.2.1. HİPOKAMPUSUN EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Hipokampusun embriyonal gelişimi koroid fissürün dış kavsinden oluşur (İzci ve Erbaş, 2015). Bu gelişim süreci öncü nöronların (nöral progenitör hücreler) çoğalarak göç etmesiyle başlar. Embriyonal hayatın 13-14. haftalarında temporal lobun medialinde fissura hipokampi ile ayrılmış ancak katlanmamış bir hipokampus yapısı vardır. 15-16. haftalarda da hipokampal sulkus açıktır ancak dentat girus ve kornu ammonis içe doğru katlanmaya başlar. Bu haftalarda CA1, CA2 ve CA3 alanları çizgisel biçimdedir (İzci ve Erbaş, 2015). Erişkin hipokampusu 18-20. haftalarda oluşur.

Hipokampus konkav ve konveks yüzlere sahiptir. Konkav tarafı hemisferin alt kısmına, konveks tarafı ventriküle bakar. Ön yüzü “*pes hippocampi*” olarak adlandırılır ve bu yüzde bulunan çıkıntılara “*digitationes hippocampi*” denilir. Kendi aksonlarının oluşturduğu “alveus” tabakası hipokampusun ventriküler yüzeyini tamamen kaplar. Medialde alveus tabakalarının birleşerek oluşturduğu yassı bant şekilli yapı “*fimbria hippocampi*”dir. “*Fimbria hippocampi*”nin ön ucu “*uncus*” olarak adlandırılır ve “*gyri hippocampi*”nin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu alveusla birleşerek “*crus fornix*”i oluşturur ve forniksin başlangıcını meydana getirir. Forniksi oluşturan lifler miyelinlidir. Duyu lifleri forniksten çıkar.

Hipokampusun dış yüzü boynuz benzediğinden ve ammon, koç başlı Mısır İlahına verilen isim olduğundan bu yapı ‘cornu ammonis’ olarak isimlendirilir. Baş harflerinin

simgesi olarak CA diye kısaltılırlar ve hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı da CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak gruplandırılır. Subikulumu yakın olan alan CA1, dentat girusa yakın olan alan CA4'tür. CA1 alanı spasyal (uzamsal) öğrenme ve bellekte görev alır. CA3 ve entorinal korteksten bilgileri alan CA1 bölge nöronları aldığı bilgileri işler. Referans bellek için sağlam bir CA3 ile CA1-CA3 bağlantısı muhakkak gereklidir. CA1 ve CA3 alanları birbirlerine Schaffer kollateralleri ile bağlanır. CA1 çıktılarını subikulum, entorinal korteks ve prefrontal kortekse verirken girdilerinin büyük bir kısmını CA3'ten, az bir kısmını ise entorinal korteksten alır. CA1 alanı, kortikal bilgiler ile CA3 ve entorinal korteksten aldığı bilgilerin uyumluluğuna bakarak hata dedektörü gibi çalışır. CA1 ve CA3 alanlarındaki nöronlar adölesan dönemle birlikte artış gösterir (Suzuki ve ark., 2004). Bu durumda adölesan dönem ile birlikte spasyal öğrenme ve belleğin arttığını kanıtlar (Suzuki ve ark., 2004; Tien ve ark., 1992).

Hipokampusun beslenmesi de oldukça fazladır. Temel olarak beslenmesini posterior serebral arter ve dalları sağlar (Erdem ve ark., 1993; Wen ve ark., 1999). Ek olarak da anterior koroidal arter ve dalları da hipokampusun beslenmesinde etkilidir (Erdem ve ark., 1993). Bu arterlerin hipokampuse giden dalları unkal sulkusta yaygın anastomoz yaparlar (Tatu ve Vuillier, 2014). Bu anastomozlar süperfisyel hipokampal arteri oluşturarak derin hipokampal arterleri verirler (Tatu ve Vuillier, 2014). CA1 ve CA2 alanlarını geniş hipokampal arterler beslerken CA3 ve CA4 alanlarını küçük hipokampal arterler besler (Tatu ve Vuillier, 2014; Erdem ve ark., 1993). Distal dentat girus bölgesini de bu arterler besler. Sulkal ve subependimal intrahipokampal venler, süperfisyel hipokampal venlere boşalarak hipokampusun venöz dönüşünü sağlarlar. Süperfisyel hipokampal venler ikiye ayrılarak ön tarafta inferior ven, arkada da medial ven yoluyla bazal vene drene olur (Tatu ve Vuillier, 2014).

2.2.2. HİPOKAMPUSUN HİSTOLOJİSİ

İnce ve birbiriyle bağlantılı tabakalardan oluşan hipokampus 7 tabaka içerir. Bu tabakalar ventrikülden dışa doğru şu şekilde sıralanır:

1- Alveus: En içteki tabakadır. Ventrikül lümenini çevreler. Subikulum ve hipokampuse ait piramidal hücre aksonları tarafından oluşturulur. Hipokampusun en önemli çıkışı fimbria/fornikse alveuslarla iletilir.

2- Stratum Oriens: Piramidal hücrelerin bazal dentritleri ve internöronların bulunduğu tabakadır. Tabakadaki nöron aksonlarının çoğu alveus liflerine katılırken diğer hücre aksonları stratum molekülareye uzar.

3- Stratum Piramidalis: Bu tabakanın çoğunluğunu büyük piramidal hücreler ve Golgi tip II hücreleri oluşturur. Piramidal hücrelerin gövdelerinin çoğunluğu bu tabakadadır. Çıplak gözle görülebilir. Piramidal hücrelerin tabanı hipokampusun ventriküler tabanına dönük haldedir ve bazal-apikal dentritleri komşu tabakalar olan stratum lusidum'a kadar uzanır. Aksonları stratum oriens'ten geçerek alveus liflerine katılır. Yosunsu (mossy) lifler ile yapılan sinapslar bu tabakada vardır. İternöronların çoğunun hücre gövdesi burada bulunur. Buradaki piramidal hücrelerin dizilimi hipokampuse şeklini verir (Raisman ve ark., 1965).

4- Stratum Lusidum: En ince tabakalardan olan bu tabaka CA3'te bulunurken CA1 ve CA2'de bulunmaz. Hücresel yönden yoğundur ve büyük kısmını motor tip piramidal hücreler oluşturur. CA3'te bulunan piramidal hücreler ile dentat girusta bulunan granüler hücreler arasında iletişimi sağlayan yosunsu (mossy) lifleri barındırır. Beyindeki en yaygın ve gelişmiş ağ sistemidir. Diğer primatlara oranla insanda daha belirgindir (Williams, 1995).

5- Stratum Radiatum: Septal ve komissural liflerden oluşur. CA3'ten CA1'e giden projeksiyon lifleri olan Schaffer kollateral liflerini içerir. Basket hücreleri, radial trilaminar hücreler vb. yüzeyde bulunan internöronlarda vardır.

6- Stratum Lakünozum: Burası Schaffer kollaterallerini içeren ince bir tabakadır. Ayrıca süperfisyal tabakadan entorinal kortekse uzanan perforant lifler de içerir. İnceliğinden dolayı çoğunlukla stratum molekülare ile birlikte söylenir ve "stratum lakünozum-molekülare" olarak adlandırılır.

7- Stratum Molekülare: En dış tabakadır. Perforant lifler ve piramidal hücrelerinin apikal dentritlerini içerir.

2.2.3. HİPOKAMPAL YOLLAR

2.2.3.1. Afferent Yollar

Tüm duyuşal uyarılar dolaylı ya da dolaysız olarak hipokampuse uğrar. Bu uyarılar hipokampuse entorinal alandan gelir ve 4 tanedir.

1.Perforant Yollar: Entorinal korteksten gelerek CA4 alanı hariç bütün hipokampuse dağılmak için subikulum boyunca dentat girusa ilerler.

2.Yosunsu (Mossy) Lifler: Dentat girustan CA3 bölgesine gider.

3.Schaffer Kollateral Lifleri: CA3 ve CA2'den CA1 bölgesine giden piramidal hücre uzantılarıdır.

4.Alvear Lifler: Subkortikal alandan gelen ve alveustan hipokampuse geçerek CA1 ve subikulumun iç kısmına dağılan liflerdir.

Hipokampus, parahipokampal girus korteksten aldığı uyarıları forniks yolu ile corpus mamillare , area septalis ve bazı hipotalamik nükleuslara iletirler. Hipokampus anterior talamik nükleus, area hypothalamica posterior, corpus mamillare, area septalis, substantia innominata, ventral tegmental area, raphe nükleusu ve parabrakial nükleusdan forniks aracılığıyla lifler alır (Steward ve Scoville, 1976).

2.2.3.2. Efferent Yollar

Hipokampusun en büyük efferent yolunu forniks oluşturur. Yaklaşık 1,2 milyon miyelinli lif hipokampus ve subikulumdan başlayarak alveustan fimbria hipokampiye geçer (Williams, 1995; Raisman ve ark., 1965). Bu lifler, korpus kallozumun splenium bölümünün altında crus forniks, talamusun arkasında da corpus forniks olarak ilerler. İki crus arasında çapraz yapan liflere “*commissura hippocampi*” denilir. Bu lifler psalterium (Lyra) adı verilen üçgene benzeyen laminada yer alır. Corpus forniksten sonra columna forniks olarak devam eden aksonlar interventriküler foramenin önünde kavis ile anterior talamik nükleus ve dorsal lateral talamik nükleusa lifler verir (Raisman ve ark., 1965). Buradan hipokampuse uzanan liflerin pek çoğu corpus mamillarede ve hipotalamusun ventromedial nükleusunda sonlanır. Columna forniksten commissura anteriora az sayıda forniks lifi (prekommissural lifler) gider ve bunlar area septalis, substantia innomiata ve area hipotalamika rostralis'e uzanır. Hipokampusun neokorteksin birçok alanı ile afferent ve efferent bu iki yönlü bağlantıları, uzun süreli belleğin oluşumunda hipokampusun kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bununla uyumlu olarak, hipokampus bölgesinin hasar görmesinin de çok ciddi bellek bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (Noback ve ark., 2005).

2.2.3.3. Papez Devresi

James Papez emosyon (duyu) hakkında tarih boyunca en önemli görüşlerden birisi olan duyuların nöral temelini oluşturan Papez devresini 1937 yılında açıklamıştır. Tanımlandığı tarihten beridir yapılan detaylı çalışmalar Papez devresinin beğün oluşmasında majör yolak olarak kullanıldığını göstermiştir. Papez devresi yaşanan mutluluk ya da üzüntü gibi bir duygunun neden kalıcı hale geldiğini açıklar. Ayrıca limon yedikten sonra neden ağız içi salgısının artış gösterdiği gibi bazı olaylardan sonra oluşan otonomik etkilerin nedenini gösterir.

Bu devre, hipokampustan başlar ve ardından forniks ve subikulum aracılığıyla mamillar cisime ulaşır. Mamillar cisimden sinyaller nuclei thalamicus anterior'a giderek hyrus cinguli ve gyrus parahippocampalis ile bağlantı yaparak hipokampuse döner (Moser ve ark., 2014; O'Keefe ve Dostrovsky, 1971; O'keefe ve Conway, 1978).

2.2.4. HIPOKAMPUS FİZYOLOJİSİ

Hipokampuste monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik afferentler bulunur (Sendrowski ve Sobaniec, 2013). Buna örnek olarak glutamat ve aspartat verilebilir. Bu transmitterler hipokampustan eksitator olarak en çok salınan transmitterlerdir (Saransaari ve Oja, 1997). Somatostatin- immunoreaktif lifler, stratum lakünozum ve stratum orienste; glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif lifler, stratum piramidalis, stratum radiatum ve stratum orienste; kolesistokinin (CCK)-immunoreaktif lifler de stratum piramidaliste bulunur (Addis ve Schacter, 2012). Ayrıca dinorfin opioid peptid CA3'e giden yosunsu liflerde keşfedilmiştir ve VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) hipokampuste yaygın olarak bulunur (Isaacson, 2002; Suzuki ve ark., 2004).

Kısa süreli bellek uykunun REM safhasında kalıcı hale getirilir. Seratonerjik raphe nukleusları bu dönemde etkin hale gelir. Non-REM'de alınan EEG kayıtlarında neokortekse ait kayıtlar senkronize iken hipokampal kayıtlar desenkronizedir. Bunun yanında uyanıklık durumunda alınan EEG kayıtlarında neokorteks kayıtları desenkronize iken hipokampal kayıtlar senkronizasyon göstererek düzenli ve ritmiktir (Sloviter, 2005). Hipokampusun bu dalgaları ritmik sinüzoidal tipteki 'teta' dalgalarıdır (Sloviter, 2005; Lega ve ark., 2014). Bu durum yapının spontan aktivitesini ve bilincin değişik devrelerle ilişkili olduğunu gösterir.

Hipokampusun önemli özelliklerinden birisi de hipereksitabilitedir (Ersoy ve ark., Kaiboriboon ve Hogan, 2002; Seress ve ark., 2009; Sloviter, 2005). Verilen hafif bir uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere neden olur (Sloviter, 2005). Bu da hipokampusun normal şartlarda bile uzun süreler uyarı saldığını gösterir.

2.2.5. HIPOKAMPUS BİLGİ AKIŞI

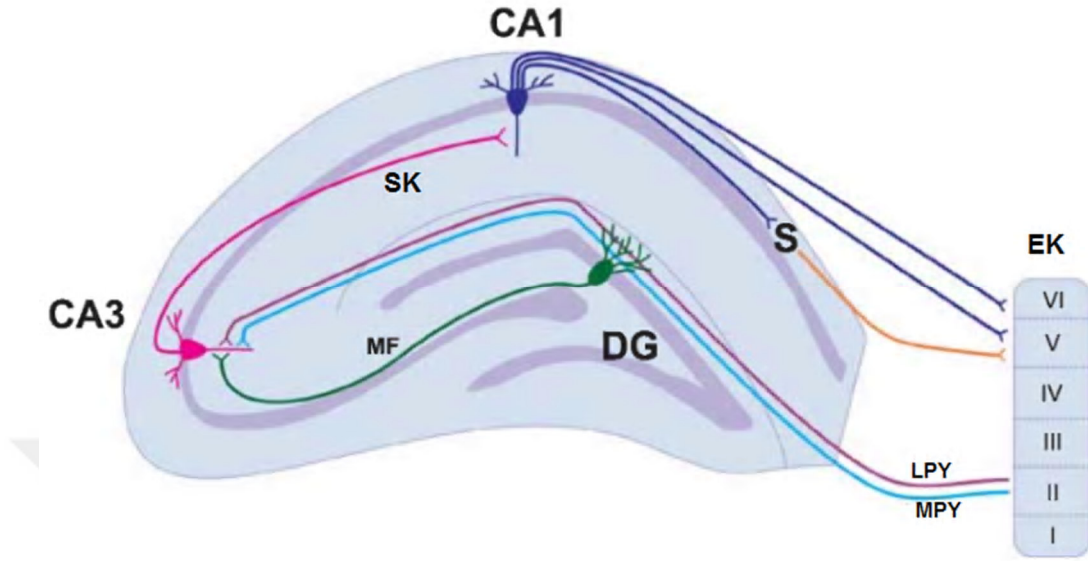
Hipokampus, bilgi akışını genellikle tek yönlü gerçekleştirir ve bu 'trisinaptik devre' olarak adlandırılır (Andersen ve ark., 1971). Bu devreye ilk giriş EK tabaka-II'den başlar ve perforant yolak ile DG'ye geçer. Perforant yolak medial ve lateral perforant yolak olarak ikiye ayrılır. Bu iki yolak da DG'ye eksitator girdi vermesine rağmen fizyolojik olarak ayırdırılır ve farklı kısa dönemli ve uzun dönemli etkileri vardır (McNaughton, 1980; Bramham ve ark., 1991; Colino ve Malenka, 1993). Perforant yolağın iki dalı da hipokampuse kortikal bilgi verirler. Verilen bu bilgiler trisinaptik devre ile diğer hipokampal alanlara dağılmadan önce DG hücreleri bilginin işlenmesini ve süzülmesini sağlar (Andersen ve ark., 1971).

DG ve CA3 arasındaki bağlantı yosunsu hücrelerle sağlanır. Bu akson demeti miyelinsizdir. DG hücreleri ve CA3 alanı piramidal hücrelerinin bağlantıları azdır fakat bu durum DG için söylenen birçok işlev ile örtüşür.

Trisinaptik devre için üçüncü bileşen Schaffer kollateralleridir. CA1 piramidal hücrelerinin apikal ve bazal dentritlerinin innervasyonu için CA3 alanı piramidal hücre aksonlarını CA1'in striatum radiatum ve striatum oriens tabakasına gönderir (Andersen ve ark., 2007). CA3-CA1 bağlantısı merkezi sinir sisteminde en çok çalışılan bağlantıdır. Bilginin geneli bu yolaktan kaynaklı sinaptik iletim ve plastisiteyle ilişkilidir.

CA1 daha sonra subikuluma bilgi iletir ve hem CA1 hem de subikulum lifleri kortikal bilgi devresini tamamlamak için EK tabaka-IV ve tabaka V'e geri gelir (Naber ve ark., 2001) (Şekil 2.2).

Hipokampuste inhibitör GABAerjik internöronların GABA_A reseptör aktivasyonu ile inhibisyon sağlanır. Bunu sağlayan klorür akımı ile hücrelerin hiperpolarize olmasıdır. Böylelikle aksiyon potansiyelinin yayılımı önlenir. GABA_A reseptörlerinin blokajı sinaptik aktivite internöron modülasyonu üzerinden hipokampuste epileptiform aktiviteye yol açar. İternöronlar perforant yolak ve yosunsu lifleri kontrol eder ve moleküler hücre tabakasında ve DG'nin hilus bölgesinde bulunur.



Şekil 2.1. Trisinaptik devreyi gösteren basitleştirilmiş bir hipokampal devre. Cornu Ammonis (CA), Dentat Girus (DG), Entorinal Korteks (EK), Lateral Perforant Yol (LPY), Medial Perforant Yol (MPY), Subikulum (S), Schaffer Kollateralleri (SK).

2.2.6. DENTAT GİRUS

Dentat girus, hipokampus oluşumunun basit bir kortikal bölgesidir ve U şeklinde bir yapıya sahiptir. Üç katmandan oluşur. Bunlar; moleküler katman, granül hücre tabakası ve polimorfik hücre tabakasıdır. Dentat girusda granül hücreler, yosunsu hücreler ve sepet hücrelerinden oluşan üç ana hücre tipi vardır. Dentat girus, entorinal korteksten gelen girdileri yansıtan ana terminal bölgesi olmasına rağmen, entorinal kortekse herhangi bir sinyal vermez. Bu özelliklerden dolayı dentat girusun, bellek bilgilerinin işlenmesine yönelik ilk adım olarak sayılabileceği düşünülmektedir. Entorinal korteksten dentat girus'a bilgi aktarıldıktan sonra dentat girus, bilgiyi belirli bir görev olarak işler ve bunları hipokampusun CA3 ve CA1 bölgelerine sinyal olarak iletir (Scharfman, 2011).

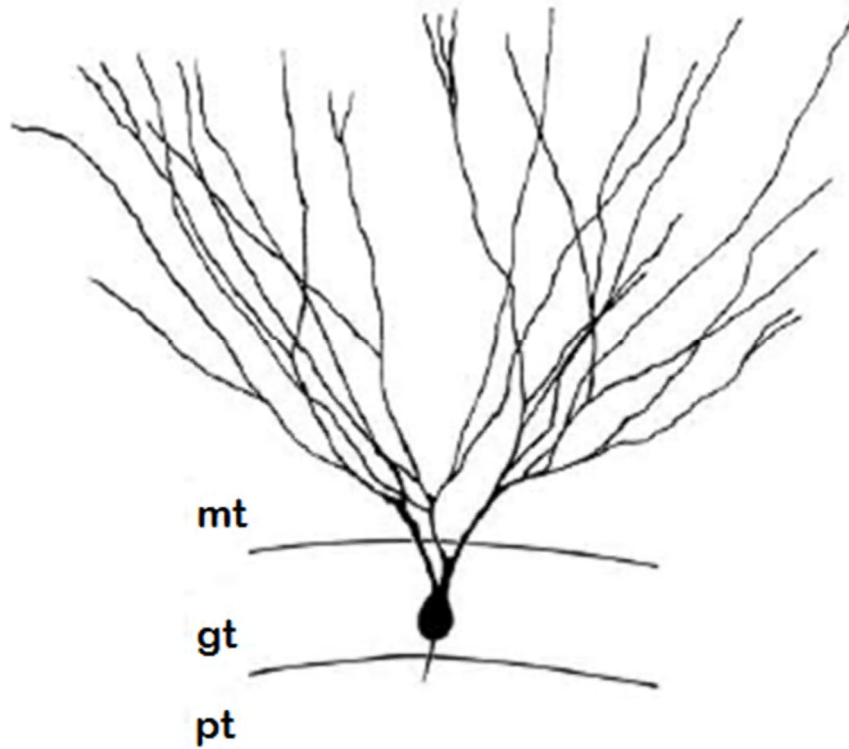
Nöronların, nöral kök hücreler tarafından üretilebileceği fenomeni nöroenezis (nöronların doğumu) olarak isimlendirilmektedir. Bu süreç sinirsel gelişimde merkezi bir rol oynar. Memeli beyninin yetişkin nöroenezini üretme kapasitesine sahip olan sadece iki bölgesi vardır, bunlar olfaktör bulbus ve dentat girustur (Barker ve ark., 2011). Yeni kanıtlar, dentat girusdaki nöroenezin, yapı ayrışması gibi bellek

kodlamasının farklı yönleri için gerekli olabileceğini göstermektedir (Deng ve ark., 2010). Nakashiba ve arkadaşlarının elde ettiği verilere göre dentat granül hücresi nörojenezi, eski hatıraların hatırlanması ve yeni hatıraların oluşumu ile ilgilidir ve muhtemelen yetişkin doğumlu granül hücrelerinin, yapı ayrışması davranışını desteklediği sonucuna varılabilir (Nakashiba ve ark., 2012). Ayrıca, dentat girusta gözlenen nörojenizin, hipokampus tarafından mekansal ve bağlamsal bilgilerin kodlanmasında yer aldığı öne sürülmüştür. Zamansal entegrasyon teorisi dentat girusun erişkin nörojenizinin bir başka önemli özelliğini ortaya koymaktadır. Bu teori, bellek kodlanmasının belirli bir yönüne ve olayların zamansal yakınlığına odaklanır ve yetişkin nörojenizinin, olaylar meydana geldiğinde çağrışım yapmaya yardım ettiğini ileri sürer (Drew ve ark., 2013). Drew ve ark, dentat girusun dinamik karakterini bellek fonksiyonuna göre belirlemişlerdir. Ayrıca, belleğin tespiti, depolanması ve kodlanması sürecinin birbirleriyle nasıl etkileştiğini de tanımlamışlardır. Buna ek olarak, Snyder ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalar, yetişkin dentat granül hücresi nörojenizinin sinaptik plastisite sürecine dahil olduğunu göstermektedir (Snyder ve ark., 2001). Dentat girusun hipokampuse girdilerini yansıtmak için büyük bir terminal olması nedeniyle, yetişkin dentat granül hücrelerindeki sinaptik plastisitenin, öğrenme ve belleğin hipokampal işlevleri için inkar edilemez olduğu sonucuna varmışlardır.

2.2.6.1. Dentat Granül Hücresi

Granül hücreleri dentat girusdaki başlıca sinir hücreleridir (Şekil 2.3). Granül hücresi tümüyle moleküler tabakaya uzanır ve hipokampus fissürünün yakınında sonlanır. Granül hücresinin büyüklüğü dentat girus içindeki hücrelerin konumuna bağlıdır. Supra piramidal kısımda bulunan hücreler üzerindeki dendritler, infra piramidal kısımda bulunanlardan daha büyüktür (Scharfman, 2011). Ayrıca, granül hücre dendritleri, dendritik ağaçlarının kesin olarak tanımlanmış kısımları üzerinde sinaps yapan çeşitli kaynaklardan eksitator sinaptik girdilerini alırlar. Dendritik ağaç dört bölüme ayrılmıştır. Bunlar; granül hücre katmanı dendritleri, proksimal , medial ve distal dendritlerdir. Granül hücresi dendritik ağacının proksimal kısmı, çoğunlukla polimorfik hücre tabakasındaki hücrelerden kaynaklanan komissural ve assosiyonel liflerden sinyaller alır. Medial dendritler, medial entorhinal korteksten sinyaller alır ve distal dendritler, lateral entorhinal korteksten girdileri alır (Andersen ve ark., 2007). Yukarıda açıklandığı gibi, dentat girusun uyarıcı girdilerinin çoğu, perforant yol boyunca

entorhinal korteksten gelmektedir. Perforant yol, medial perforant yolak (MPY) ve lateral perforant yolaktan (LPY) oluşur. MPY girdileri, dentat granül hücresinin medial dendritine gönderir ve LPY girdileri, dentat granül hücresinin dendritine iletir. Medial perforant yolak, mekansal bilgiyi NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla işler. Oysa LPY, uzamsal olmayan bilgiyi opioid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla işler (Scharfman, 2011). Dahası, MPY yoluyla MEK'den (medial entorhinal korteks) çıkan nöronlar, MEK nöronlarının halkasını hızlandıran eşzamanlı olarak eşik altı salınımları oluştururlar. Aksine, LEK'den (lateral entorhinal korteks) LPY'ye yansıyan nöronlar, eşik altı salınımları üretmek için membran özelliklerine sahip değildir. Bu nedenle, MPY tarafından işlenen uzamsal bilgi, LPY tarafından işlenen mekânsal olmayan bilgilerle ilişkili değildir (Hayashi ve Nonaka, 2011).



Şekil 2.2. Dentat granül hücresi (mt: moleküler tabaka, gt: granüler tabaka, pt: piramidal tabaka)

2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE

Nöronlar, sinaps adı verilen özel hücre bağlantıları vasıtasıyla komşu hücreler arasında binlerce bağlantı oluşturabilir. Nöronlar, aksiyon potansiyelleri (AP) aracılığıyla bilgi iletir. Aksiyon potansiyelleri, nöronun aksonuna doğru ilerleyen ve bu nöronun sinaptik partnerlerinin dendritlerini harekete geçiren büyük elektriksel aktivite dalgalarıdır. Önemli olarak, aksiyon potansiyelleri ya hep ya hiç cevaplarıdır; yani nöronun uyarılma eşik seviyesine ulaşıldığında, tetikleyici uyarıların büyüklüğünden bağımsız olarak aksiyon potansiyeli, aynı yoğunlukta ateşlenir. Bu, aksiyon potansiyeli ateşlemesinin yoğunluğundan ziyade frekansının, nöral sistemlerde dışarı giden sinyal gücünün kodlandığı ana yol olduğu anlamına gelir. Sinaps bilgi aktarımının ana bağlantı noktasıdır. Bir AP presinaptik nörona ya da iletili nöronun sinapsına ulaştığı zaman nörotransmitterler salınır. Bu durum alıcı ya da postsinaptik nöronlardaki çeşitli güçlerde daha küçük elektriksel sinyalleri harekete geçirir. AP'lerinin aksine bu postsinaptik potansiyeller, postsinaptik nörotransmitter reseptörlerin duyarlılığı ve sayısı gibi birçok farklı faktöre bağlı olarak güç konusunda değişiklik gösterebilirler. Postsinaptik potansiyeller daha sonra hücrenin gövdesine hareket eder. Denizdeki küçük dalgaların daha büyük dalgaların oluşmasına yol açtığı gibi daha fazla hücre membran potansiyellerini toplar ve toplam membran depolarizasyonunu AP'nin oluşturulduğu alt sınıra doğru yaklaştırır veya daha uzağa iter. Farklı güç ve frekanslarla birleşerek gelen bu sinyallerin yüzlercesi ile her bir nöronun içinde muazzam miktarda hesaplama gücü vardır.

Beynin moleküler ve hücresel seviyesinde hangi mekanizmaların yeni hatıraların oluşturulmasında yer aldığı ve bu yeni deneyimlerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe nasıl geçtiği hep merak konusu olmuştur. Sinaptik aktivitenin etkinliğindeki deneyime bağlı değişiklikler, deneyimlerin yeni anılara çevrilmesinde kayda değer bir role sahiptir (Davis, 2002). Bu sinaptik plastisite olarak adlandırılır. Sinaptik plastisite basitçe, bu sinaptik bağlantıların duyarlılıklarının etkinlik düzeylerine göre değiştiği süreçtir.

Sinaptik plastisite, nöral devrelerin davranışını modifiye etmek için meydana gelen nöral aktivitelerdeki değişiklikleri ifade eder. Bu teorik düşünce ilk defa Hebb ve Konorski tarafından önerilmiştir (Hebb, 1949; Konorski, 1948). Bu fikre göre, eşzamanlı olarak aktive olan nöronlar, karşılıklı iletişimin gücünü arttırmaktadır.

Bununla birlikte, bu teori sinaptik zayıflamaya yol açan koşulları önermemiştir, bu da bellek oluşumuna katkıda bulunabilir. 1966 yılında, deneysel çalışmaları sırasında memeli beynindeki bu aktiviteye bağlı sinaptik değişiklikleri gözlemleyenler arasında ilk sırada Lomo bulunur. Birkaç yıl sonra, Lomo ve Bliss, uzun süreli güçlenme hakkındaki ilk kanıtlarını bildirmişlerdir. Bu gelişmeler, bilim adamlarının hipokampustaki Schaffer-kollateral yolunda sinaptik plastisite araştırması da dahil olmak üzere memeli beynindeki sinaptik plastisiteyi araştırmak için büyük bir motivasyon kaynağı olmuştur (Bliss ve Cooke, 2011; Blundon ve Zakharenko, 2008).

Nöral devrelerin modifikasyonunda üç mekanizma yer alır. Bunlar önceden var olan sinapslarda sinaptik iletimin etkinliği ve gücünde modifikasyon, yeni sinaptik bağlantılar oluşturma ve bireysel nöronların uyarıcı özelliklerinin düzenlenmesidir.

Eksitator postsinaptik potansiyelin (EPSP) amplitüdü sinaptik etkinliği (sinaptik ağırlık) yansıtır, presinaptik ve postsinaptik faktörlere bağlıdır. Presinaptik faktörler, salınan nörotransmitterlerin miktarını; postsinaptik faktörler, postsinaptik reseptörlerin değiştirilmiş sayısını veya özelliklerini içerir (Jedlicka, 2002). Bu sinaptik özelliklerin değiştirilmesi birkaç milisaniyeden birkaç güne veya haftaya kadar sürebilir. Kısa süreli sinaptik plastisite ve uzun süreli sinaptik plastisite, sinaptik plastisitenin iki farklı şeklidir (Davis, 2002).

2.3.1. HEBB TEORİSİ

Hebb teorisi ya da Hebb kuralı, öğrenmenin temeli olarak sinaptik plastisiteye ilişkin Donald Hebb'in geliştirdiği nörofizyolojik kuramdır. Hebb kuralına göre; "A nöronunun bir aksonu B hücrelerini uyandırmaya yaklaşırsa ve sürekli/kalıcı olarak ateşlenmesinde rol alıyorsa, hücrelerden birisinde veya her iki hücrede de öyle bir gelişme veya metabolik bir değişim meydana gelir ki, B'nin ateşlenmesinde rol alan A'nın verimliliğinde bir artış olur". Bu teori; "Birlikte ateşlenen nöronlar birlikte bağlanır.", sıklıkla birlikte ateşlenen nöronlar arasındaki sinapsların, presinaptik nöronun postsinaptik nöronu aktive etmesini kolaylaştıracak şekilde güçlendirildiği bu süreci tarif eden ortak bir ifadedir.

Bu, presinaptik ateşleme ile aktivasyon üzerine üretilen PSP'nin genliği olarak tanımlanan sinaptik etkinlikteki bir değişikliklerle gerçekleştirilir. Uzun dönemli güçlenme PSP'leri güçlendirirken, UDB PSP'lerin zayıflamasına yol açar. Beyin bu şekilde,

nöronal uyarımları düzenlemeye ve yeni uyarım modellerine adapte olmaya uyum sağlayabilir.

2.3.2. SİNAPTİK PLASTİSİTE MEKANİZMALARI

Sinaptik plastisiteye katılan iki ana reseptör α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleridir (Dingledine ve ark., 1999).

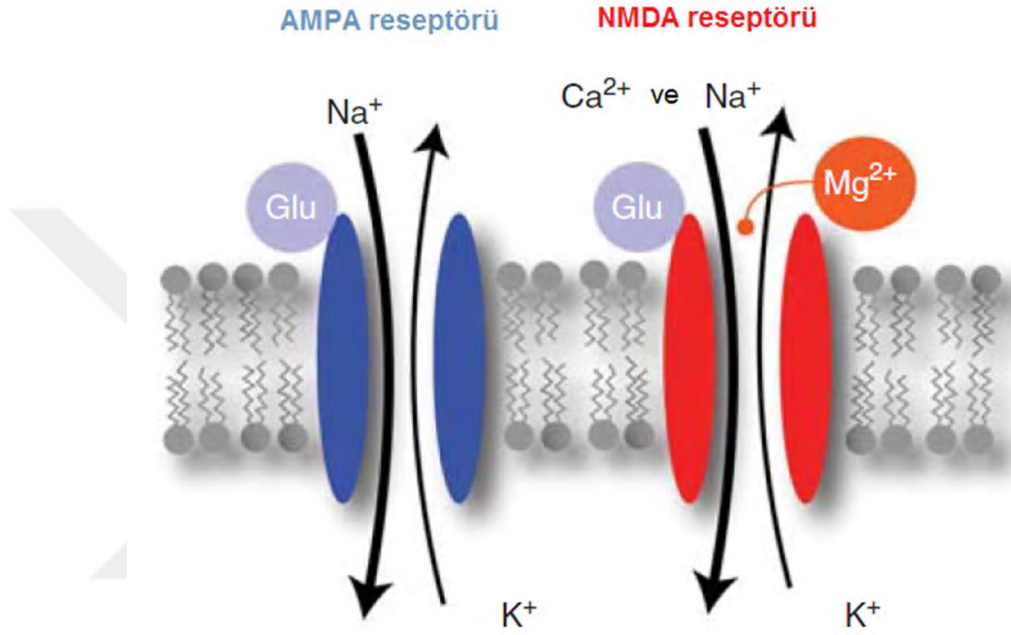
AMPA reseptörleri (AMPA'lar), her zaman iyon akışına izin verir ve glutamat onlara bağlandığında lokal PSP (postsinaptik potansiyel)'lere neden olur. Diğer taraftan NMDA reseptörleri (NMDAR'lar), voltaj bağımlı bir magnezyum kanalına sahiptir ve bu kanallar önemli miktarda postsinaptik depolarizasyon gerçekleştiğinde açılır (Pinel, 2007).

En yaygın eksitator iletim sürecinde eksitator nörotransmitter olan glutamat, AMPA ve NMDA reseptörlerine bağlanır. AMPA ve NMDA reseptörleri, Na^+ ve K^+ iyonları için geçirgendir (Şekil 2.4). Bu reseptörlerin aktivasyonu sırasında büyük miktarlarda Na^+ post-sinaptik membranın içine akarken, sadece az miktarda K^+ post-sinaptik membrandan dışarı akar. Bu hücre içi ve hücre dışı iyonik davranışlar membran potansiyelini depolarize eder.

AMPA ve NMDA reseptörleri arasında, AMPA reseptörü büyük miktarda sinaptik iletimi sağlayan reseptördür. Bu kanal Na^+ iyonları için yüksek bir geçirgenliğe sahiptir ve Ca^{2+} iyonları için de geçirgen olabilir. AMPA reseptörleri negatif potansiyellerde içe doğru, pozitif potansiyellerde dışa doğru akımlar oluştururlar. NMDA reseptöründeki içe ve dışarı doğru iyonik akımlar, AMPA reseptöründen biraz farklıdır. Zar potansiyeli istirahat potansiyeline geldiğinde, Mg^{+2} iyonu NMDA reseptörünü bloke eder ve diğer iyonların membranı geçmesine izin vermez. Bununla birlikte, zarın depolarizasyonu sırasında magnezyum iyonu bağlandığı bölgelerden ayrılır ve kanaldan sodyum, potasyum ve ayrıca kalsiyum iyonlarının geçmesine izin verir. Zar potansiyeli, dinlenme durumuna göre pozitif olduğunda, NMDA reseptörünün geçirgenliği en yüksek seviyededir.

NMDA reseptörünün kinetiği, NMDA reseptörünün aktivasyonunda olduğu gibi, AMPA reseptöründen çok daha yavaştır. AMPA reseptörleri sadece birkaç milisaniye açık kalırken, NMDA reseptörleri glutamatın presinaptik salınımından sonra yüzlerce

milisaniye açık kalabilmektedir. NMDA reseptörü, sadece glutamat bağlandığında ve post-sinaptik membran depolarize olduğunda açılır ve iyonik akımlara izin verir. Bu mekanizma ile NMDA reseptörü, çeşitli sinaptik plastisite formları için gerekli olan moleküler bir detektör rolü oynar (Lüscher ve Malenka, 2012).



Şekil 2.3. NMDA ve AMPA reseptörlerinin mekanizmaları.

2.3.3 KISA SÜRELİ PLASTİSİTE

Kısa süreli plastisite, sinaptik etkinliği değiştiren ve onlarca milisaniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilen aktivite bağımlı bir plastisite biçimidir. Kısa süreli plastisitenin de bellek ve bilgi işleme ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Eğer kısa süreli sinaptik plastisite sırasında, sinaptik kuvvet yüzlerce milisaniyeden saniyelere kadar azalırsa, kısa süreli depresyon meydana gelir. Buna karşılık, sinaptik kuvvet, yüzlerce milisaniyeden saniyelere kadar arttırılırsa, kısa süreli güçlenme gerçekleşir (Fioravante ve Regehr, 2011).

2.3.4. UZUN SÜRELİ PLASTİSİTE

Sinaptik etkinlikteki uzun süreli modifikasyon uzun süreli plastisite olarak adlandırılır. İki çeşit uzun süreli sinaptik plastisite vardır. Bunlar; uzun dönemli güçlenme ve uzun

dönemli baskılanmadır. Sinaptik güçlenmede aktiviteye bağlı uzun süren modifikasyonları destekleyen mekanizmalar, nörobilimde iyi çalışılmış bir alan haline gelmiştir. Sinaptik etkinliğin güçlendirilmesi veya zayıflatılmasının, öğrenme ve belleğin fiziksel ve kimyasal oluşumu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Menon ve Uddin, 2012).

2.3.5. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME (UDG)

Uzun dönemli güçlenme (UDG), saatlerce hatta aylarca sürebilen sinaptik etkinliğin uzun süreli arttırılmasıdır (Abraham ve ark., 1994; Abraham ve ark., 2002). Uzun dönemli güçlenmeye ilişkin ilk gözlemler, 1973 yılında Lomo ve Bliss tarafından yapılmıştır. Lomo ve Bliss'in bu gözlemlerine göre, anestezi uygulanmış tavşanlarda perforant yola uygulanan elektriksel stimülasyonu takiben dentat girusun eksitator postsinaptik potansiyelindeki artış bildirilmiştir.

In vivo deneyler sırasında, UDG'nin 60 dakikaya kadar sürdüğü gösterilmiştir. Bilim adamları UDG'yi indüklemek için 15 Hz'lik bir stimülasyon uyguladılar da, Douglas ve Goddard, yüksek frekanslı uyarının (YFU) perforant yol sinapslarında 15 Hz stimülasyondan çok daha güçlü ve daha uzun UDG ürettiğini keşfettiler. Beynin diğer bölgelerinden yapılan birçok deneysel çalışma, UDG'nin yüksek frekanslı bir uyarı ile indüklenebileceğini göstermektedir (Bliss ve Lomo, 1973). Ayrıca, çok sayıda deneysel çalışmada, UDG'yi indüklemek için kritik olanın sadece presinaptik aktivitenin frekansı değil, aynı zamanda pre ve postsinaptik spikelerin kesin zamanlaması olduğu gösterilmiştir (Levy ve Steward, 1983). Yaygın olarak, UDG'nin öğrenme ve bellek oluşumu için bir hücresel mekanizma olarak düşünülebileceğine inanılmaktadır (Blundon ve Zakharenko, 2008).

2.3.5.1. UDG İndüksiyonu

Yüksek frekanslı uyarı sırasında, AMPA reseptörlerine glutamat bağlanması, postsinaptik nöron içerisine çok sayıda iyon girişine neden olur, PSP'leri başlatır ve postsinaptik ortamı depolarize ederek NMDAR kanallarını açar. Kanallar açıkken, NMDA reseptörleri nöron içine kalsiyum iyonlarının akışına izin verir. Kalsiyum akışı, düzenleyici protein kinazların fosforilasyonuna yol açarak, hem erken hem de geç evreli UDG fazını başlatır. Birincisi, erken-faz UDG'de, bu protein kinazlar (örneğin kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II -CaMKII), mevcut AMPAR'lerin duyarlılığını arttırır ve post sinaptik nöronun membranına yeni AMPA reseptörleri

taşınımına yol açar (Malenka ve Bear, 2004). Hem AMPAR yoğunluğundaki hem de hassasiyetindeki bu hızlı artış, aynı presinaptik uyarana daha güçlü bir postsinaptik cevaba yol açarak, nöronda etkili bir bellek izi oluşmasına öncülük eder. Geç faz UDG olarak bilinen diğer durumda ise, ikincil habercilerden oluşan bir dizi protein hücre çekirdeğine seyahat eder, gen ekspresyonunu ve protein sentezini başlatır, AMPAR proteinlerinin ve diğer sinaptik proteinlerin üretiminin artırılmasını kolaylaştırır (Lynch, 2004).

Geç faz UDG sıklıkla, artmış postsinaptik yüzey alanı ve daha fazla sayıda sinaptik vezikül ile sonuçlanır, bu da presinaptik nöronun postsinaptik nöronu harekete geçirme yeteneğini daha da güçlendirir (Desmond ve Levy, 1988). Hem erken hem de geç faz UDG, bir öğrenmenin öğrenildikten sonraki ilk birkaç dakika boyunca elde tutulmasını geliştirir. Aynı zamanda bu öğrenmenin kalıcı bir şekilde muhafaza edilmesine yönelik düzenlemeler yaparak, öğrenme ve bellek ile ilişkilendirilir.

Deneysel çalışmalar, hipokampusun UDG gösteren tek alan olmadığını, beynin diğer bölgeleri olan korteks, beyincik, orta beyin, beyin sapı ve gangliyon gibi tüm ana beyin alanlarının da UDG sergileyebileceğini göstermektedir. Dahası, yalnızca uyarıcı sinapsların UDG göstermediğini, inhibitör sinapslarında UDG gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Kullmann ve Lamsa, 2007).

2.3.6. UZUN DÖNEMLİ BASKILANMA (UDB)

Uzun dönemli baskılanma (UDB), genellikle saatlerce veya aylarca süren sinaptik etkinliğin uzun süreli azalmasını ifade eder. Uzun dönemli baskılanma, afferentler nöronlardan gelen uyarılara, nöral sinaptik yanıt seviyesinde bir azalmadır (Collingridge ve ark., 2010). Hipokampusta, postsinaptik hücrelerin depolarizasyonu nispeten zayıf olduğunda UDB olur. Bu, güçlü bir depolarizasyon gerektiren UDG indüksiyonunun tersidir.

Uzun dönemli baskılanma aracılığıyla sinapsların selektif zayıflamasının UDG'nin yapıcı kullanımı için önemli olduğuna inanılmaktadır.

Aslında, sinapslar güçlenmeye devam ederse, sonuçta yeni bilgilerin kodlanmasını engelleyecek bir sinaptik etkinlik seviyesine ulaşacaklardır.

2.3.6.1. UDB İndüksiyonu

UDB, uzun süreli düşük frekans uyarımını takiben sinaptik etkinliğin zayıflaması, UDG kadar kapsamlı olarak incelenmemiştir, ancak temel mekaniği benzer gibi görünmektedir. Düşük frekanslı uyarım sırasında, nispeten düşük derecelerde postsinaptik depolarizasyon vardır ve bu nedenle çok daha az miktarda NMDAR aktivasyonu ve Ca^{2+} akışı olur. İlginç bir şekilde, sadece azaltılmış bir UDG derecesine yol açmak yerine, düşük Ca^{2+} seviyelerinin tam tersi bir etkisi vardır. Yüksek Ca^{2+} fosforilasyon düzenleyici kinaz seviyelerinin artışına neden olsa da, düşük Ca^{2+} seviyeleri defosforilasyonu düzenleyici fosfataz düzeylerinde artışa yol açar. Bu, AMPAR duyarsızlaştırma ve postsinaptik membrandan uzaklaştırma yoluyla sinaptik etkinlikte bir azalmaya yol açar (Malenka ve Bear, 2004).

UDG, UDB ve onların kurallarını açıklamak için kullanılan daha güçlü teorilerden biri de sinaptik plastisitenin Bienenstock, Cooper ve Munro (BCM) teorisidir (Bienenstock ve ark., 1982; Cooper, 2004). BCM teorisinde, UDB mekanizması nedeniyle, postsinaptik nöronlar zayıf bir şekilde depolarize olduğu sürece, aktif sinapslar da deprese olur. Ayrıca, postsinaptik aksiyon potansiyelleri, uyarıcı presinaptik aktivitelere önce meydana geldiğinde, UDB oluşur (Markram ve ark., 1997). Uzun dönemli baskılanma sinaptik eliminasyonda ilk adım olarak düşünülebilir (Bastrikova ve ark., 2008). Bu, güçlerini kaybeden sinapsların eninde sonunda ortadan kaldırılabilirliği anlamına gelir. İn vivo deneysel çalışmalara göre, medial perforant yola YFU uygulanarak homosinaptik UDG indüklenebilir. Bununla birlikte, eş zamanlı olarak komşu lateral yolda heterosinaptik UDB oluşabilir (Abraham ve ark., 2001). UDG ve UDB olarak ortaya çıkan sinaptik plastisite, beynin birçok bölgesinde eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Dentat girusun granül hücrelerinde hem UDG hem de UDB komşu sinaptik yollarda eşzamanlı olarak meydana gelebilir (Douglas ve Goddard, 1975; Levy ve Steward, 1979; Abraham ve Goddard, 1983; Doyère ve ark., 1997)

2.3.7. HOMEOSTATİK PLASTİSİTE

Nöronlar, sinaptik ağın aktivitesine göre uyarılabilirliklerini modüle edebilirler. Bu olguya 'homeostatik plastisite' denir. Homeostatik plastisite, nöronun sinaptik gücünü kontrol eder. Bu mekanizma, nöronun çıktısını düzenler ve nöronu stabil durumda tutmak için onun ateşleme oranını düzenler. Beyinde nöronun girdisini önemli ölçüde

değiştiren ve nöronun çıktısını çok kararsız duruma sokan çeşitli mekanizmalar vardır. Bu nedenle böyle bir mekanizmaya sahip olmak nöronun aktivitesini stabilize eder ve çıktıları korur. Homeostatik plastisitenin üç spesifik türü vardır. Bunlar sinaptik ölçeklendirme, homeostatik intrinsik plastisite ve metaplastisitedir (Watt ve Desai, 2010).

Sinaptik ölçeklendirme mekanizması, sinapsların gücünü modüle eder ve bu birçok nöronda bildirilmiştir. Sinaptik plastisiteye sahip olan sinapslar, daha kararsız bir ateşleme oranı oluşturabilir. Bu nedenle, sinaptik ölçeklendirme sinapsları optimal aralıkta tutar. Deneysel çalışma, sinaptik ölçeklendirmenin, kortikal ve spinal nöronlar gibi beynin farklı kısımlarında meydana geldiğini göstermektedir. 2002 yılında Burrone ve ark, nöronun ateşleme hızı azaldığı zaman, nöron üzerindeki sinaptik girdinin ölçeklendiğini bulmuşlardır. Bu nedenle, sinaptik ölçeklendirme gibi bir mekanizmaya sahip olmak, ateşleme oranının normal aralığa geri dönmesine yardımcı olur. Bu sonuç, homeostatik sinaptik ölçeklendirmenin, bireysel nöronların ölçeğinde meydana geldiğini göstermektedir. Bu çalışma, sinaptik ölçeklendirmenin presinaptik ve postsinaptik aktivitedeki değişimler arasında nasıl bir denge oluşturduğunu göstermektedir. Nöronların intrinsik elektriksel özelliği, voltaj ve kalsiyum kapılı iyon kanalları ile yorumlanabilir. Nöronların intrinsik özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, hücreyel uyarılabilirliğin geçişi ile gerçekleşir. Bu değişiklikler nöronların ve devrelerin elektriksel aktiviteyi uygun bir seviyede tutmasına yardımcı olur. Çeşitli hipotezler, sinaptik ölçeklendirme ve homeostatik intrinsik plastisite arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. İlk fikir, bu iki homeostatik mekanizmanın sinaptik plastisiteyi düzenlemek için paralel olarak hareket ettiğini göstermektedir. İkinci ilginç fikir, farklı aşamalarda aktif olabileceğini ve belli bir zamansal düzende yer alabileceğini söyler. Ve son fikir, sinaptik ölçeklendirme ve homeostatik intrinsik plastisitenin birlikte çalıştığıdır (Watt ve Desai, 2010).

2.3.8. HOMOSİNAPTİK VE HETEROSİNAPTİK PLASTİSİTE

Homosinaptik plastisite daha önceden aktive olan sinapta görülen plastisite şeklinin adıdır. Homosinaptik UDG ve UDB, homosinaptik plastisitenin farklı iki formudur. Bir sinapsın tekrar aktivasyonu sinaptik dansiteyi azalttığında homosinaptik UDB oluşur. Aksine, aktivite sinaptik dansiteyi arttırdığında homosinaptik UDG oluşur. Homosinaptik UDG indüksiyonu için yüksek frekanslı uyarı gibi spesifik presinaptik

aktivite modelleri gereklidir ve homosinaptik UDB indüksiyonu için tipik olarak uzun bir düşük frekanslı uyarım gereklidir. Homosinaptik plastisite, birleştirici öğrenmeye aracılık etse ve kısa süreli bellek için bir mekanizma olarak düşünülebilse de, sinaptik ağırlıkların bir sistemi dengesiz hale getirecek uç değerlere yükseltmek için bir potansiyele sahiptir.

Heterosinaptik plastisite ise daha önce aktive edilmeyen sinapslarda oluşur, bu nedenle bu sinapsları modifikasyon için hedefleyebilir. Sinaptik dansite, heterosinaptik plastisite yönüne bağlı olduğundan, sinaptik dansiteyi, uç noktalardan uzaklaştırarak çalışma aralığındaki dengede tutar. Bu nedenle sinaptik dansitenin dengeli tutulması için hem homosinaptik hem de heterosinaptik plastisitenin indüklenmesine ihtiyaç vardır (Chistiakova ve ark., 2014).

UDG ve UDB ayrıca heterosinaptik olarak indüklenebilir. Heterosinaptik UDB ilk kez 1979 yılında in vivo dentat girusta tespit edildi. Hipokampusta, homosinaptik UDG, herhangi bir heterosinaptik plastisiteye neden olmaksızın indüklenebilir, ancak UDG indüksiyonu, örneğin, birkaç saatten uzun sürecekse, o zaman bir heterosinaptik mekanizmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bu gözlemler, bellek mekanizmasının her iki plastisite türüne ihtiyaç duyduğunu ve çoğu deneysel çalışmada, aktive sinapsta homosinaptik plastisitenin indüklenmesine, inaktive edilmiş yoldaki heterosinaptik UDB'nin eşlik ettiği, bu mekanizmanın özellikle dentat granül hücre sinapslarında meydana geldiğini göstermektedir (Foy, 2001).

2.4. METAPLASTİSİTE

Eşzamanlı sinyal ile modülasyona ek olarak, sinaptik plastisite önceki nöral aktiviteyle de düzenlenir. Yani, zaman içinde bir noktada nöral aktivite, UDG / UDB'nin sonraki indüksiyonunun kalıcılığını değiştirebilir. Plastisitenin bu aktiviteye bağlı düzenlenmesi “metaplastisite” olarak adlandırılmıştır (Abraham ve Bear, 1996).

Metaplastisite genellikle “sinaptik plastisitenin plastisitesi” olarak tanımlanır. Başka bir deyişle, sinaptik plastisitenin kendisi plastiktir (değişebilir) ve metaplastisite, bir hücrenin önceki faaliyet geçmişiyle modülasyonudur. Metaplastisite değişiklikleri zayıf olmasına rağmen kalıcıdır ve sinaptik işlemleri dakikalar, saatler veya hatta günler sonra düzenlemek için tek bir noktada sinaptik olaylara izin verir. Örneğin, eğer bir sinaps UDG'ye yeni maruz kalmışsa, sadece birkaç dakika sonra verilen aynı uyaran aynı derecede güçlenmeyi sağlayamaz ve hatta depresyona neden olabilir.

UDG üzerine yapılan bir deneyde araştırmacılar, NMDAR'ların Ca^{2+} 'ye geçirgenliğinin arttırılmasının paradoksal olarak UDG indüksiyonunu engellediğini göstermişlerdir (Coan ve ark., 1989). Bu, UDG hakkında o sırada bilinenlerle çelişiyordu; NMDAR aktivasyonu UDG'ye yol açar, dolayısıyla daha büyük NMDAR geçirgenliği beklenir ve böylece daha büyük Ca^{2+} akışı, UDG'yi güçlendirir. Bu araştırmacılar, NMDAR aktivasyonunun, UDG indüksiyonunda merkezi rolüne rağmen bir şekilde UDG üzerinde bir engelleyici etkiye sahip olabileceğini ortaya koydular. Huang ve arkadaşları tarafından 1992'de yapılan bir araştırma, zayıf bir uyarının daha önce aynı yola iletilmesi halinde, güçlü bir uyarı ile UDG'nin indüklenmesinin önlenebileceğini gösterdiğinde bu etkiyi açıklığa kavuşturmuştur (Huang ve ark., 1992). Bu etki otuz dakikadan fazla sürmüştür ve NMDAR aktivasyonuna bağlıdır. Bu, BCM plastisite eşişindeki değişikliği temsil ediyor gibi görünmektedir, çünkü uyarımın yoğunluğunu arttırarak en sonunda inhibisyonun üstesinden gelinebilir. Bu deneyler, 'priming' uyarılarının, UDG'yi indükleyip uyarmasa da, daha sonraki plastisite tepkilerini etkileyecek olan sinapta gizli değişikliklere neden olabileceğini gösteren ilk buluşlardır. Bu etki, yüksek mertebenin doğası gereği "metaplastisite" olarak adlandırılmıştır ve BCM teorisi ile önerilenlere benzer bir sinaptik plastisite kontrolü mekanizması üzerindeki etkileri nedeniyle çok heyecanla karşılanmıştır.

Metaplastite, nöromodülasyondan ayırt edilir, çünkü metaplastisite, onu başlatan "priming" aktivitenin (örneğin bir nöromodülatör veya hormonun varlığı) sona ermesinin ardından sonra bile devam eder.

Önemli olarak, metaplastisite sadece bir sinapta etkili olan monosinaptik veya komşu sinapsları da etkileyen heterosinaptik olabilir (Abraham, 2008).

2.4.1. METAPLASTİSİTENİN MEKANİZMALARI

2.4.1.1. NMDAR Aracılı Metaplastisite (UDG İnhibisyonu)

Metaplastisiteye ilişkin başlangıçtaki bulgular, geçici NMDAR aktivasyonunun hipokampal CA1'de sonraki UDG indüksiyonunu inhibe etme yeteneğini vurgulamaktadır (Coan ve Collingridge, 1988; Coan ve ark., 1989; Fujii ve ark., 1991; Huang ve ark., 1992). Bu etki 1 saatten daha az sürer ve α -adrenerjik reseptör aktivasyonu ile başlatılabilir (Huang ve ark., 1992; Izumi ve ark., 1992b). DG'de benzer NMDAR aracılı etkiler görülmüştür (Christie ve ark., 1995). Özellikle, bu ve diğer metaplastisite etkileri, "priming" aktivitesinin kendisi UDG / UDB'yi indüklediğinde

bile ortaya çıkar. Metaplastisite, bu nedenle, plastisitenin doygunluğundan dolayı oluşmaz. 5 Hz'de priming stimülasyon (Christie ve Abraham, 1992; Wexler ve Stanton, 1993) ayrıca YFU ile primingde (Holland ve Wagner, 1998; Wagner ve Alger, 1995) olduğu gibi daha sonraki UDB'i metaplastik olarak kolaylaştırır. Hem UDG'yi inhibe edebilen hem de UDB'yi kolaylaştıran benzer priming protokollerinin, metaplastisitenin farklı inhibitör ve kolaylaştırıcı mekanizmalardan ziyade, UDG / UDB'nin indüksiyon eşiğinde bir değişime yol açabildiğini göstermektedir. Buna göre, UDG'nin inhibisyonunu ve UDB'nin kolaylaştırılmasını indüklemek için NMDAR'lerinin, NO ve PKC gibi aynı moleküllere ihtiyacı vardır (Izumi ve ark., 1992a; Izumi ve ark., 2008; O'Dell ve Kandel, 1994; Stanton, 1995). Bu mekanizmalar, bazı durumlarda plastisite indüksiyonu için kritik olabilir. Örneğin, DFU'nun bir dizisinde erken aşamada meydana gelen uyarılar daha sonra NMDAR'a bağımlı olarak daha sonraki uyarılarla UDB indüksiyonunu prime eder (Mockett ve ark., 2002). Bununla birlikte, NMDAR'ların tetiklediği metaplastisitenin, tek yönlü olması gerekmez, çünkü NMDAR'lar, plastisiteyi indüklemek için kullanılan uyarma frekansına bağlı olarak, DG'de sonraki UDG'yi inhibe eder veya kolaylaştırır (Christie ve ark., 1995).

NMDAR aracılı metaplastisite tipik olarak indirgenmiş NMDAR akımları (I_{NMDAR}) ile sonuçlanan bir negatif geri besleme döngüsünü içerir (Kato ve Zorumski, 1993; Sobczyk ve Svoboda, 2007). Bu azalma, reseptörlerin lateral difüzyonu veya endositozuna (Hellier ve ark., 2007; Morishita ve ark., 2005) veya reseptör alt birimi kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olabilir (Bellone ve Nicoll, 2007; Jung ve ark., 2008). I_{NMDAR} , G_q ve G_s aracılı sinyalleme ile pozitif ve negatif olarak düzenlenir (MacDonald ve ark., 2007). Bu nedenle, plastisite eşiği, bu G-proteinleri üzerinde etkili olan çeşitli nörotransmitterler tarafından iki yönlü olarak modifiye edilebilir (Huang ve ark., 2012). Bununla birlikte, I_{NMDAR} plastisite eşiğini kendi başına değiştirmek için hesaplama açısından yeterli olsa da (Castellani ve ark., 2001; Shouval ve ark., 2002b), UDG / UDB'yi düzenlemeye yönelik çoklu metaplastisite mekanizmalarının (birbiri ardına koşullu olarak-tandem) çalışması muhtemeldir. Böyle bir mekanizma CaMKII (kalsiyum-kalmodulin Ca^{+2} /CaM bağımlı kinaz protein)'nin otofosforilasyonudur. Thr286 veya Thr305/Thr306'daki CaMKII'nin fosforilasyon durumu, plastisite eşiğini çift yönlü olarak kaydırır (Mayford ve ark., 1995; Pi ve ark., 2010). Ayrıca, Thr305/306 bölgesinde otofosforile edilemeyen α CaMKII'yi eksprese eden fareler, 10 Hz ile prime edildikten sonra azalmış UDG göstermezler (Zhang ve ark., 2005).

2.4.1.2. mGluR Aracılı Metaplastisite (UDG Fasilitasyonu)

UDG eşiğinin düşürülmesi, UDG cevabını ortaya çıkarmak için ihtiyaç duyulan stimülasyon miktarının azaltılması, NMDAR'lara değil, tamamen farklı bir reseptöre, metabotropik glutamat reseptörüne dayanmaktadır. Hızlı etki eden iyonotropik reseptörlere ek olarak, aynı zamanda, farklı bir yapıya ve etkilere sahip, daha yavaş hareket eden farklı bir reseptör sınıfı vardır. Metabotropik veya G-protein bağlı reseptörler olarak bilinen bu reseptörler, nörotransmitter bağlanmasına yanıt olarak iyon kanallarını açmazlar, bunun yerine postsinaptik membranın iç kısmında ikincil mesajcı proteinleri aktive ederler. Bu ikincil haberciler daha sonra, gen ifadesini ve protein translasyonunu etkilemek gibi hücre içindeki uzun süreli değişiklikleri etkileyebilirler (Platt, 2007).

Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR'ler) postsinaptik membranda NMDA ve AMPA reseptörlerinin yanında görünür ve UDG'nin kolaylaştırılmasında rol oynarlar (Cohen ve Abraham, 1996). mGluR'lerin aktivasyonunun hem UDG'nin uyarılmasını kolaylaştırdığı hem de sürekliliğini arttırdığı gösterilmiştir (Bortolotto ve ark., 1994; Bortolotto ve ark., 1995).

Glutamat, grup I mGluR'ler vasıtasıyla metaplastik olarak UDG'yi artırır (Cohen ve Abraham, 1996). Bu metaplastisitenin çoklu formları, PLC (fosfolipaz C)'ye bağımlı ve bağımsız sinyalizasyon kaskadlarını gerektiren CA1'de mevcuttur (Cohen ve ark., 1998; Ireland ve Abraham, 2002). PLC-bağımsız kolaylaştırma, yAHP (yavaş ard-hiperpolarizasyon)'nin (nöronlarının ateşlendikten sonra dinlenme potansiyellerine dönme süresi) tirozin-fosfataz bağımlı redüksiyonuyla uyarılabilirliği artırır (Ireland ve ark., 2004). PLC'ye bağlı kolaylaştırmaya ilişkin mekanizmalar çok iyi açıklanamamış olmasına rağmen (Horne ve Dell'Acqua, 2007; Nakata ve Nakamura, 2007) , AMPAR'ların ekstrasinaptik membrana taşınımı YFU üzerinden bu reseptörlerin sinapsa yayılmasını kolaylaştırdığı için AMPAR taşınımı ve aktin yeniden modellemesini içerebilir (Oh ve ark., 2006).

mGluR'ler ayrıca CA1'de "moleküler anahtar" olarak adlandırılan bir metaplastisite formunu tetikler (Bortolotto ve ark., 1994). Burada, mGluR'lerin daha önce aktivasyonu, UDG için YFU sırasında aktivasyonlarına duyulan ihtiyacı görmezden gelir ve böylece plastisite için uyarıcı gereksinimlerini azaltır. Moleküler anahtar 100 Hz'de 8 uyarım kadar az veya daha düşük frekanslarda daha fazla uyarım ile

ayarlanabilir (Bortolotto ve ark., 2008). Bu metaplastisite şekli, UDG eşikliğini azaltmak suretiyle fizyolojik olarak makul bir mekanizma sağlayarak nispeten az aktivite ile ayarlanır. Anahtar, α CaMKII ve PKC'yi içeren bir kaskadın başlatıldığı mGlu5 aktivasyonunu gerektirir (Bortolotto ve ark., 2005; Bortolotto ve Collingridge, 1997; Bortolotto ve Collingridge, 2000). Benzer şekilde, grup I mGluR'lerin prime edilmesi, lokal PS'yi destekler ve bu da nispeten zayıf YFU'nun geç faz UDG'yi oluşturmaya izin verir (Raymond ve ark., 2000). Bu etiketleme etkisi, grup I mGluR'lerin akışı yönünde konumlanan RyR (riyanodin reseptörü)'leri aktive ederek taklit edilebilir (Sajikumar ve ark., 2009). mGluR veya RyR prime edilmesi, CaMKII (<60 dakika) üzerinden geçici etiketlemeden kalıcı etiketlemeye (en az 270 dakika) geçişi başlatarak "etiketleme" süresini de uzatır.

mGluR'ler, hipokampal formasyonun diğer alanlarında daha sonraki plastisite üzerinde karmaşık etkiler uygular. Cohen ve Abraham DHPG'nin (dihidroksifenilglisin) CA1'de I_{NMDAR} üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterirken, DG'deki mGluR aktivasyonu I_{NMDAR} 'da kalıcı bir artışa neden olur (O'Connor ve ark., 1994; O'Connor ve ark., 1995). O'Connor ve arkadaşları (ACPD/1-Amino-1,3-dicarboxycyclopentane) tarafından kullanılan agonist, bu farklılıkları hesaba katabilen hem grup I- hem de grup II-mGluR'ları aktive eder. Bununla birlikte, artan NMDAR akımı (dansitesi) teoride sonraki UDG'yi kolaylaştırabilir. Aksine, priming sırasında grup I ve grup II mGluR'lerin aktivasyonunun NMDAR'larla birlikte aktivasyonu DG'de UDG'yi inhibe eder (Gisabella ve ark., 2003). Aynı protokol daha sonra mGluR bağımlı UDB'yi de inhibe eder (Rush ve ark., 2002; Wu ve ark., 2004). Dolayısıyla, mGluR aracılı metaplastisite, diğer reseptörlerin lokalizasyonuna, reseptör alt tipi ve diğer reseptörlerle eş zamanlı aktivitesine bağlı olabilir.

2.4.1.3. Glutamaterjik Olmayan Metaplastisite

NMDAR'ları veya mGluR'ları gerektirmeyen çeşitli metaplastisite formları bildirilmiştir. Örneğin, septal TBS (teta burst stimülasyon), in vivo olarak kendi kendine glutamaterjik iletimi tetiklemez, CA1'de popülasyon-spike da bir sonraki (10 dakika sonra) UDG'yi inhibe eder (Newlon ve ark., 1991). Bu, sinaptik UDG'nin blokajı yerine plastisitesindeki uyarılabilirliğin bir değişikliğini yansıtabilir ve GABAerjik veya kolinerjik lifler tarafından tetiklenebilir. Bununla birlikte, UDG baskılanması, popülasyon spike'ın PTP'si (post-tetanik potansiyasyon) ile ters orantılıdır ve bu

metaplastisitenin, inhibitör transmisyonun UDG'sine bağlı olmadığını düşündürmektedir (McLean ve ark., 1996; Newlon ve ark., 1991).

ACh (asetilkolin) aracılı metaplastisite çeşitlilik gösterir. mAChR (muskarinik asetilkolin reseptörü)'ler, metaplastik olarak UDG'yi inhibe eder ve UDB'i kortikal nöronlarda kolaylaştırır (Seol ve ark., 2007), fakat CA1'de UDG'yi zayıf bir şekilde kolaylaştırır. Ayrıca Cohen ve ark. göre, I_{NMDAR} 'ın karbakol ile indüklenen güçlendirilmesi ile uyumludur (Harvey ve ark., 1993). Ayrıca, bir mAChR inhibitörü DG'de 5 Hz uyarım ile kolaylaştırılmış UDG'yi bloke eder (Christie ve ark., 1995). Nöromodülasyonda olduğu gibi, bu sonuçlar farklı ACh salınım paternleri tarafından ortaya çıkan çeşitli metaplastisite cevaplarını yansıtmaktadır.

Glutamaterjik olmayan metaplastisitenin bir başka örneği, önceki A_2R (alfa-2-adrenarjik reseptör) aktivasyonu ile CA1'de UDG'nin bloke edilmesidir (Fujii ve ark., 2000). G_s -bağlı A_2R 'lerin, UDG indüksiyonu üzerinde tipik olarak kolaylaştırıcı etkileri göz önüne alındığında, bir inhibe edici metaplastisite formuna yer alması ilginçtir. G_s sinyallemesinin akış yönündeki efektörleri, sinaptik aktivitenin yokluğunda bile UDG'yi indüklemek için yeterlidir ve G_s -aktivasyonu, UDG indüksiyonunu kolaylaştırır (Frey ve ark., 1993; Seol ve ark., 2007). Bu “pro-UDG” durumunun devam etmesi, UDG'nin en az 90 dakika boyunca metaplastik kolaylaşmasını mümkün kılar (Huang ve ark., 2012). Bu nedenle, Fujii ve ark. tarafından detaylandırılan etki, kanonik olmayan A_2R sinyallemesini gerektirebilir (Fujii ve ark., 2000).

2.4.2. BDNF’NİN METAPLASTİSİTEYE ETKİSİ

Beyin-Kaynaklı-Nörotrofik Faktör (BDNF) olarak bilinen proteinin, metaplastisite değişikliklerini kendi başına etkileyip etkilemeyeceği ya da sadece UDG indüksiyonunda gerekli bir faktör olup olmadığının belirsiz olmasına rağmen, metaplastisiteye dahil olduğu ileri sürülmüştür. BDNF'nin beyindeki birincil rolü gelişimseldir. Nöral hücre sağkalımının, farklılaşmasının ve yeni oluşan sinapsların kuruluş ve bakımının desteklenmesinde rol oynar. Çoğu nöronal süreç üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı, BDNF'nin yapay olarak verilmesinin UDG'yi indüklemesi şaşırtıcı değildir (Ying ve ark., 2002). Ancak, araştırmalar BDNF'nin aynı zamanda UDG indüksiyonu için bir başka kritik protein olan PKM ζ (protein kinaz M zeta) ile birlikte plastisite eşiğini de değiştirebileceğini ortaya koymuştur (Sajikumar ve Korte, 2011). Ayrıca, BDNF'nin belirli öğrenme görevleri sırasında up-regülasyon gösterdiği

bildirilmiştir (Naimark ve ark., 2007). BDNF'nin sinaptik plastisitedeki rolü tamamen anlaşılamamıştır ve UDG indüksiyonu üzerindeki etkisinin devam etmesi henüz kanıtlanmamıştır. Yine de, umut verici bir araştırma alanı sağlar ve sinaptik plastisiteyi düzenlemede ne kadar faktörün rol oynadığını göstermeye hizmet eder.

2.4.3. HOMOSİNAPTİK METAPLASTİSİTE

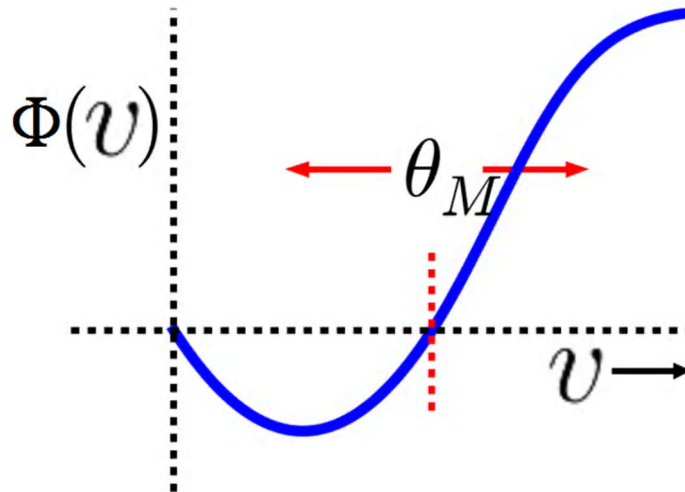
Aktive olan sinapstaki metaplastisite çeşidi homosinaptik metaplastisite olarak adlandırılır. Pek çok metaplastisite homosinaptik olarak ortaya çıkmaktadır, çünkü priming sinaptik aktivitenin plastisite mekanizmalarına olan etkileri priming sinapslarla sınırlıdır. Glutamaterjik sinapslarda, homosinaptik metaplastisitenin indüklenmesi NMDAR-bağımlı ya da mGluR-bağımlı olarak ayırdedilebilir.

2.4.4. HETEROSİNAPTİK METAPLASTİSİTE

Metaplastisite, genellikle deney sırasında aktive edilen aynı sinapslarda çalışılmaktadır. Bununla birlikte, bir sinaps setindeki afferent aktivite, heterosinaptik lokasyonlarda plastisite eşiklerini değiştirebilir. Sinaptik etiketleme, sinaps setindeki güçlü bir aktivite girdisi, UDG'nin bitişik sinapslarda kalıcılığını kolaylaştırır (Frey ve Morris, 1997) ve önceki RyR aktivasyonu ile kolaylaştırılabilir (Sajikumar ve ark., 2009). UDG'nin heterosinaptik indüksiyonu da metaplastik olarak kolaylaştırılmıştır. Endokannabinoidler, CA3-CA1 afferentlerinin uyarılmasından sonra lokal internöronları inhibe ederek, <10 μ m'de mesafelerde UDG'yi kolaylaştırır (Chevalere ve Castillo, 2004). Dahası, PY-SLM (Perforant yolak-Stratum lacunosum moleculare) sinapslarına gönderilen YFU, GluN2B içeren NMDAR'lerin katılımını tetikler ve böylelikle SR (stratum radiatum) içerisinde UDG'yi kolaylaştırır (Han ve Heinemann, 2013).

Heterosinaptik metaplastisite, sinaptik plastisitenin hesaplamalı modellerinde anahtar bir kavramdır. Böyle bir özelliği içeren orijinal model Bienenstock, Cooper ve Munro (BCM) modelidir (Bienenstock ve ark., 1982). Bu model başlangıçta gelişmekte olan görsel kortekste oryantasyon seçiciliğinin deneyime bağlı oluşumunu hesaba katmak için tasarlanmıştır. Model üç temel kavram içermektedir: Birincisi, sinaptik ağırlıktaki değişiklikler, afferent giriş etkinliğini takiben postsinaptik aktivitenin (yani hücre ateşlemesi) bir fonksiyonu (ϕ) olarak ifade edilmektedir. Afferent giriş sırasında düşük postsinaptik ateşleme seviyeleri, sinaptik depresyonu (UDB) tetiklerken, postsinaptik ateşlemenin daha yüksek seviyeleri sinaptik potansiyeli (UDG) tetikler. İkincisi, model,

depresyona neden olan ve potansiyasyonu indükleyen aktivite arasındaki ϕ fonksiyonu üzerindeki çaprazlama noktasını ifade eden bir modifikasyon eşiğini (θ_M) içerir. Bu eşik sabit değildir, ancak zaman ortalaması postsinaptik ateşleme seviyesine göre belirlenen kayan bir ölçekte çalışır. Yani, postsinaptik aktivasyonun geçmişindeki daha büyük aktivite, kuvvetlenmeyi kolaylaştırır ve depresyonu daha kolay hale getirmeyi zorlaştırır ve azalan faaliyetin tersi bir etkisi vardır. Bu kayan eşik, modele stabilite kazandırır, her iki yönde de plastik değişimler olmadan, gelecekte benzer değişiklikleri destekleyecektir. Örneğin, UDG, postsinaptik ateşleme seviyesini yükseltecek ve UDG'nin daha fazla indüksiyonunu daha muhtemel hale getirecektir. UDB ise postsinaptik ateşleme seviyesini düşürmesiyle UDB'nin indüksiyonunu daha kuvvetli hale getirir. Bu nedenle, plastisite eşiği, UDG veya UDB'nin doymuş olmasını önlemek için (yakın zamandaki) önceki aktiviteye bağlı olarak ayarlanmalıdır (Şekil 2.5). Sonuç itibarıyla, θ_M 'i değiştiren sinyal, hücre ateşlemesi, globaldir. Böylece, ateşleme, bir hücre üzerindeki aktif veya sessiz tüm sinapslar boyunca θ_M 'yi değiştirir. BCM modelinin daha sonraki türevleri, plastisite eşiklerinin benzer hücre çapında bir düzenleme özelliğidir. Bununla birlikte, bu sonraki modellerde plastisite eşikleri, NMDAR aracılı Ca^{2+} girişinin bir fonksiyonu olarak ayarlanır (Shouval ve ark., 2002a; Shouval ve ark., 2002b; Yeung ve ark., 2004).



Şekil 2. 4. BCM sinaptik plastisite modeli.

BCM-benzeri bir fonksiyon, ilk olarak, 0.5-50 Hz sinaptik uyarımın, bir UDG / UDB geçiş noktasının ~ 10 Hz olduğu bir plastisite eğrisini indüklediği deneylerde CA1 sinapslarında gösterilmiştir (Dudek ve Bear, 1995). Sonraki çalışmalarda BCM modelinin kayan θM 'sine uygun olarak, UDG önceki UDB indüksiyonu ile kolaylaştırılmıştır (Dudek ve Bear, 1993). Görsel kortekste θM duyuşal deneyimle değiştirilir, çünkü ışıktan yoksun farelerden gelen nöronlar artmış UDG ve azalmış UDB sergilerler (Kirkwood ve ark., 1996). Bu etki, AP'ler yerine NMDAR aktivasyonunu gerektirir (Philpot ve ark., 2007; Philpot ve ark., 2003). Bununla birlikte, BCM benzeri metaplastisite sadece DG'ler tarafından in vivo olarak ortaya çıkar (Abraham ve ark., 2001). Bugüne kadar, üç grup heterosinaptik BCM benzeri metaplastisite tanımlanmıştır.

İlk gösterimler Wagner grubu tarafından ortaya konmuştur ve bu bulgulara göre SK (Schaffer kollateral) afferentlerinin CA1'e güçlü bir şekilde prime edilmiş tetanizasyonun daha sonraki UDB ve depotansiyasyonu kolaylaştırdığı ve önceden prime edilmemiş girdilerin ise UDG'yi inhibe ettiği ortaya konmuştur. İkinci deneylerde, araştırmacılar, 6 x 100 Hz'lik priming stimülasyonu uygulamalarını takip eden ϕ fonksiyonunda, $\theta_{UDG / UDB}$ (θM 'ye analog)'nin ~ 4 Hz'den ~ 12 Hz'ye hareket edecek şekilde sağa doğru kaydığını göstermiştir. Araştırmacılar, NMDAR antagonisti D-APV'nin primer-kaynaklı heterosinaptik kolaylaştırılmasının çoğu vakada bloke olduğunu bulmuşlardır (Holland ve Wagner, 1998). İkinci bir grup, yAHP'nin L-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalına bağlı bir yükselme ile korelasyon gösteren CA1 SR sinapslarında bir UDG'nin heterosinaptik inhibisyonunu göstermiştir (Le Ray ve ark., 2004). Son olarak, Abraham'ın grubu son zamanlarda Wang & Wagner'in sonuçlarını genişletmiştir, bu da 6 x 100 Hz priming stimülasyonun, SR sinapsları için ϕ fonksiyonunda SR'de heterosinaptik olarak mı yoksa SO (stratum oriens)'da heterodendritik olarak mı verilmesinin ϕ fonksiyonunda bir sağa doğru kaymayı indüklediğini göstermektedir (Hulme ve ark., 2012).

Hulme ve arkadaşlarının heterodendritik metaplastisiteyi tanımlaması, BCM tahmininin önemli bir savunmasını sağlayarak, yeterince güçlü aktivitenin, tüm hücre boyunca sinapslarda θM 'yi değiştireceğini göstermektedir. Wang ve Wagner ile esas olarak aynı fikirde olan Hulme ve ark., SR veya SO'ya verilen 6 x 100 Hz'lik priming stimülasyonun, UDB indüksiyonunu (1 Hz'de 600 atım, 10 dakika sonra tekrarlanan)

kolaylaştırdığını bulmuşlardır. Hulme ve arkadaşları ayrıca 100 Hz stimülasyonu sonrasında görülen UDG'de priming stimülasyon ile indüklenen bir azalma buldular, bu bulgular Wang ve Wagner'in sonuçlarından farklıdır ama yine de bu yazarlar tarafından görüldüğü gibi sağa doğru bir kayma ile tutarlıdır. Ayrıca, Hulme ve arkadaşları CA1'de heterosinaptik metaplastisiteye doğru mekanik bakış açısı sağlamıştır. Yapılan bu çalışmada, priming stimülasyon ile kolaylaştırılmış UDB ve UDG'nin inhibisyonu NMDAR'ları, mGluR'leri veya L-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalları veya değiştirilmiş GABAerjik transmisyonu içermemektedir (Hulme ve ark., 2012). Bunun aksine, SO priming stimülasyon ile indüklenen UDG inhibisyonu, IP3 (inositol trifosfat)-kapılı depolardan Ca^{2+} salınımı gerektirdi. Bununla birlikte, metaplastisitenin heterodendritik yayılması için gerekli olan uzun mesafeli sinyalleşme kaskadı hala zayıf bir şekilde tanımlanmıştır.

2.4.5. METAPLASTİSİTENİN İŞLEVLERİ

Metaplastisite davranışsal deneyim ile eşleşmiş olabilir. Örneğin, zenginleştirilmiş bir çevreye maruz kalma, CA1'deki UDG'nin indüksiyonunu (Malik ve Chattarji, 2011) ve kalıcılığını kolaylaştırır (Duffy ve ark., 2001). Buna karşılık, stresli, korkulu veya ağrılı uyaranlar, UDG'yi engeller ve bu bölgede UDB oluşumuna yol açar (Artola ve ark., 2006; Kim ve ark., 1996; Sacchetti ve ark., 2002). Böylece metaplastisite, deneylerin sınırlarının ötesine geçer. Metaplastisite fenomenleri aslında bazı özel fonksiyon alanlarıyla ilgilidir (Hulme ve ark., 2013). Metaplastisite: (i) öğrenme için sinir ağlarını hazırlamaya hizmet edebilir; (ii) sinapsları homeostatik olarak stabilize eder; (iii) patolojik seviyelerde sinaptik potansiyasyon veya depresyonu önler.

Öğrenmeye hazırlanma, değişmiş nöronal uyarılabilirlik ile sağlanabilir. Azaltılmış AP eşiği ve artan ateşleme oranları, zenginleştirilmiş çevre ile uyarılan metaplastisite (Malik ve Chattarji, 2011) ile ilişkilidir. Bu da kolaylaştırılmış öğrenme ile ilişkilidir (Duffy ve ark., 2001). Amigdalada, yeni korku anılarının saklanmasına uygunluk, uyarılabilirlikteki CREB aracılı artışların belirlediği rekabetçi bir süreçtir (Han ve ark., 2007; Zhou ve ark., 2009). Ayrıca, belirli görevlerin öğrenilmesi azaltılmış bir yAHP ve SFA (spike-frekans adaptasyonu) ile ilişkilidir (Disterhoft ve ark., 1988; Moyer Jr ve ark., 1996; Oh ve ark., 2003). UDG'yi kolaylaştıran çok deneyli koku öğrenme durumunda (Cohen ve ark., 2011), azaltılmış bir yAHP koku ayrımcılığından önce gelir (Saar ve ark., 1998) ve ikinci, ilgisiz bir görevde öğrenmenin kazanılmasıyla ilişkilidir

(Zelcer ve ark., 2005). Böylece, artan uyarılabilirlik, görev edinimini metaplastik olarak kolaylaştıran genel bir öğrenme durumunu destekleyebilir.

Homeostatik metaplastisite, sinaptik aktivitenin karşıt modellerini izleyerek UDG veya UDB'yi engelleyen negatif geri besleme mekanizmalarını ifade eder (Hulme ve ark., 2013). Plastisiteyi stabilize ederek sinaptik dansiteyi, öğrenmeyi ve esnekliği destekleyen en uygun dinamik aralıkta tutar. Kontrolsüz UDG daha büyük bir sinaptik potansiyele yol açar, böylece bilginin “üzerine yazılmasını” riske atar ve diğer sinapsların kodlama sırasında rekabet etme yeteneğini en aza indirir. Bununla uyumlu olarak, PSD-95 proteinini barındırmayan mutant fareler, gelişmiş UDG gösterirler, fakat mekansal öğrenmeleri azalır (Migaud ve ark., 1998). Spektrumun karşı ucunda, aşırı UDB sinaptik aktiviteyi sinapsların işlevsel olmadığı noktaya indirir. Bu nedenle, homeostatik inhibisyon veya plastisitenin desteklenmesi, optimal sinaptik fonksiyon seviyelerini korumak için kullanılır.

Metaplastisite, değişime dirençli sinapslar oluşturarak hatıraları stabilize eder (Fusi ve ark., 2005). Örneğin, motor öğrenme ikinci bir görevin öğrenilmesinin ardından daha sonraki esnekliği ve gerilemeyi engeller. İlginç bir şekilde, plastisite oklüzyonu, öğrenilen görevin saklanmasıyla orantılıdır, bu da metaplastisitenin daha fazla sinaptik değişimi kısıtlayarak retansiyonu kolaylaştırdığını gösterir (Cantarero ve ark., 2013).

Metaplastisitenin, nöronal aktivitenin patolojik seviyelerine karşı korunduğuna dair kanıtlar vardır. Tekrarlanan UDB veya duysal yoksunluk gecikmeli sinaps eliminasyonunu tetikler (Kamikubo ve ark., 2006; Shinoda ve ark., 2005; Tremblay ve ark., 2010). Bu nedenle, aşırı UDB oluşumunun engellenmemesi, yaygın olarak, apoptosis ile sonuçlanabilecek yaygın sinaps kaybına neden olabilir (Jeffrey ve ark., 2000; Mattson ve ark., 1998a; Mattson ve ark., 1998b). Tersine, kısıtlanmamış UDG, eksitoksisite noktasına kadar sinaptik Ca^{2+} seviyelerini yükseltebilir (Kostandy, 2012). Bu anlamda, metaplastisite, nöronal stimülasyona adaptasyonların daha sonra başka türlü ölümcül sinaptik aktivite seviyelerine karşı koruma sağladığı "iskemik ön koşullanma" mekanizmalarına benzer bir süreç olabilir (Youssef ve ark., 2001; Youssef ve ark., 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE GRUPLANDIRMA

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 14.02.2018 tarihli 18/023 nolu kararı ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen TYL-2018-8215 nolu proje ile yapıldı.

Çalışmada 20 adet 2 aylık wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Kullanılan sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretildi. Beslenmeleri için sınırlama olmaksızın çeşme suyu ve standart sıçan yemi kullanıldı.

3.1.1. GRUPLARIN OLUŞTURULMASI

Sıçanlar; 0.5 Hz Ps-UDG (n=10), 5 Hz Ps-UDG (n=10) olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Çalışmada hayvanlara acı çektirmemek ve gereksiz hayvan kullanımını önlemek için etik kurallar dikkatle uygulandı. Kayıtlar alındıktan sonra hayvanlar kurallara uygun olarak ötenazi edildi.

3.2. METAPLASTİSİTE KAYITLARININ ALINMASI

3.2.1. CERRAHİ İŞLEMLER

Sıçanlar hazırlanan ürethan ile 1,2 g/kg dozla intraperitoneal olarak anestezi edilerek sistemde (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) bulunan aparatlarla kulaklarından ve ağzından stereotaksik çatıya sabitlendi. Ardından kafa derisi ve altındaki dokular cerrahi prosedüre uygun olarak orta hattan açıldı. Bregma belirlenerek işaretlendikten sonra sağ parietal kemik hipokampuse ulaşılacak büyüklükte açılarak çıkarıldı.

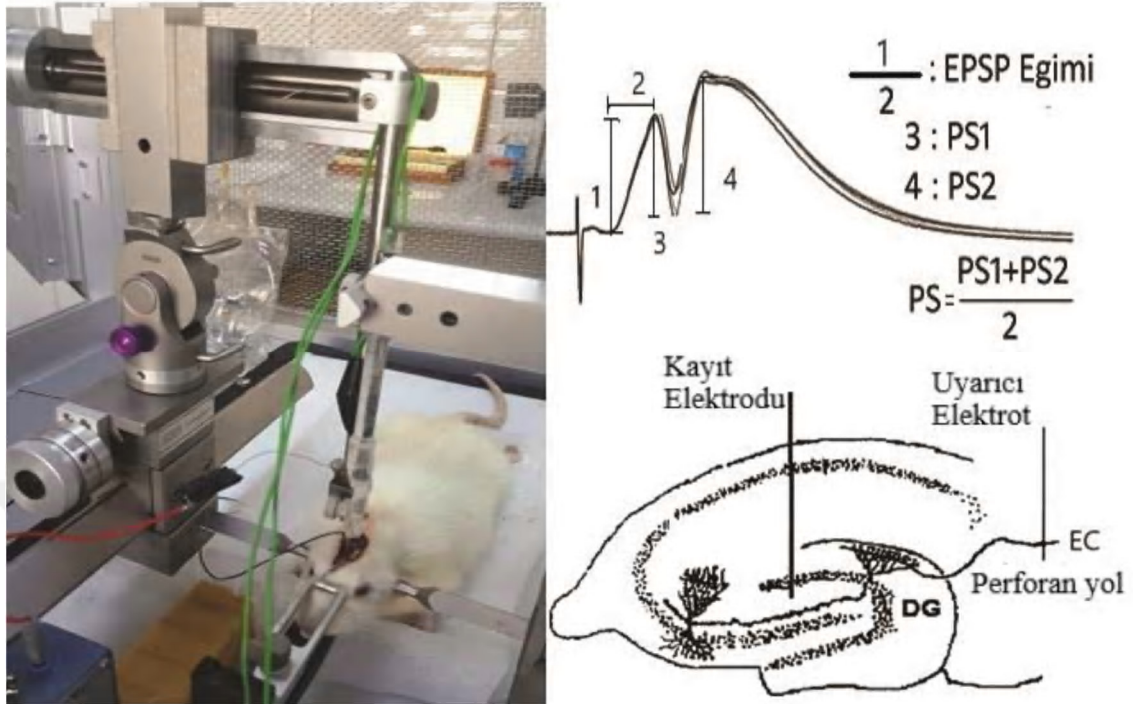
3.2.2. UYARI VE KAYIT

Bregma referans noktası olarak belirlendi. Lambda ve bregma 'düzlem ayarlama çubuğu ile aynı hatta getirildi. Ardından Paxinos and Watsons (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak bipolar uyarıcı elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 µm çaplı,

ucunun yüzeyi izole edilmiş) medyal perforant yol uyarımı için; koordinatları bregmaya göre mm: - Anterior - Posterior (AP) : 6.5; Medial - Lateral (ML) : 3.8 olacak şekilde yerleştirildi. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA) bağlandı. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, Sutter Instrument Co, USA) ile hazırlanan ve içi 3M NaCl ile doldurulan cam mikropipet (uç direnci 2–10 M Ω) kayıt için ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmaya göre mm: AP: -3.5, ML: 2.15) yerleştirildi. Mikropipetin NaCl ile doldurulmuş kısmına klorlanmış bir tel girdirilerek kayıt elektrodu olarak işlev aldı. Referans elektrot olarak ise Ag-AgCl bir disk kullanıldı ve boyun bölgesinde deri altına konuldu. Kayıt ve referans elektrotları bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükselteci (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bu sistem Faraday kafesiyle korunarak topraklandı.

3.2.3. TİPİK ELEKTRİKSEL YANITIN ELDE EDİLMESİ

Yerleştirilen uyarıcı ve kayıt elektrotları pozitif bir değer olan eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) ve negatif bir değer olan popülasyon spike (PS) elde edilene kadar milimetrik olarak derinlere indirildi. Yapılan ölçümlerde iki elektrot içinde ortalama değer 3 mm kadardı. Granül hücrelerinde istenilen yanıt elde edilince 0,1 mm daha derine inilerek maksimum yanıtın alınması sağlandı.



Şekil 3.5. Tipik bir elektriksel aktivite kaydında PS ve EPSP değerleri hesaplanması

3.2.4. VERİ KAZANIMI VE UYARIMI

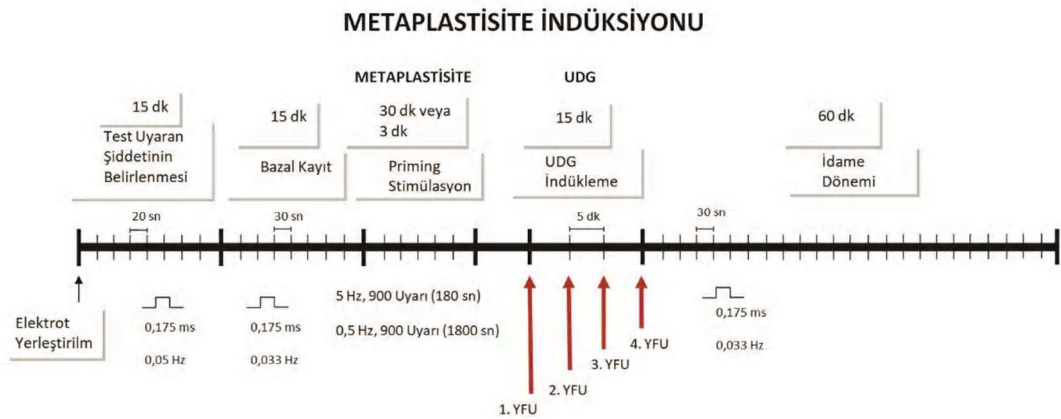
Elde edilen verilerin kazanımı ve uyarım işlemi kontrolü sağlamak için ‘Scope’ yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO,USA) kullanıldı. Tek fazlı 10 V 0.175-ms pulslar A/D çeviriciyle (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) oluşturuldu ve uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanıldı. Alınan sinyaller 0.1-10 kHz band genişliğinde yükseltici ile $\times 1000$ kez yükseltildi. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamlaştırıldı.

3.2.5. GİRDİ –ÇIKTI EĞRİLERİ (INPUT- OUTPUT CURVES)

Elektrotların yerleştirilmesinden sonra 15 dakika süresince akım şiddeti 0,1 mA’dan 1,5 mA’e kadar 0,2 mA’lik adımlarla artırılan 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım pulsları her 20 saniyede bir verilerek Input – Output (I/O) eğrileri elde edildi. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendi. Maksimum PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyarın şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı (Herron ve ark., 1986; Burgard ve ark., 1989).

3.2.6. METAPLASTİSİTE KAYDI

Uygun yöntem ile elektrotlar kayıt alınacak bölgeye yerleştirildikten sonra, tipik dalga elde edildi ve sinyalin dengelenmesi beklendi. Bu işlem 15 dk sürdü ve bu arada dentat girus nöronları 0.033 Hz frekanslı elektriksel uyarım ile (0.5 mA, 0.175 μ s süreli) uyarıldı (test uyarın şiddetinin belirlenmesi). Daha sonra test uyarın şiddetinde bir uyarı 30 sn'de bir verilerek 15 dakika süreyle bazal kayıt alındı. Deneyin 30. dakikasında priming stimülasyon ile metaplastisite indüklendi. Metaplastisiteyi indüklemek için iki farklı priming stimülasyon protokolü 5 Hz, 180 uyarı/180 saniyede ya da 0.5 Hz, 1800 uyarı/1800 saniyede verilerek kullanıldı. Priming stimülasyonu takiben 5 dakika boyunca her 30 saniyede bir uyarı verilerek, yanıtlarda meydana gelen değişiklikler kaydedildi. Sonrasında, 5'er dk aralıklarla 4 defa YFU (100 Hz) ile UDG yanıtları indüklendi. Son YFU'yu takiben idame dönemi olarak tanımlanan 60 dakikalık sürede 30 sn'de bir test uyarın şiddetinde uyarı ile uyarıma devam edildi. Yüksek frekanslı uyarım 4. defa verildikten sonraki ilk 5 dk'lık yanıtların ortalaması post tetanik potansiyalizasyon, alınan kayıtların son 5 dakikalık kısmı ise idame dönemi yanıtları olarak belirlendi (Castro-Alamancos ve Calcagnotto, 1999). Metaplastisite kaydı, deney protokolü şematik olarak Şekil 3.2'de sunulmuştur.



Şekil 3.2. Metaplastisite kaydı deney protokolü şeması

3.3. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK

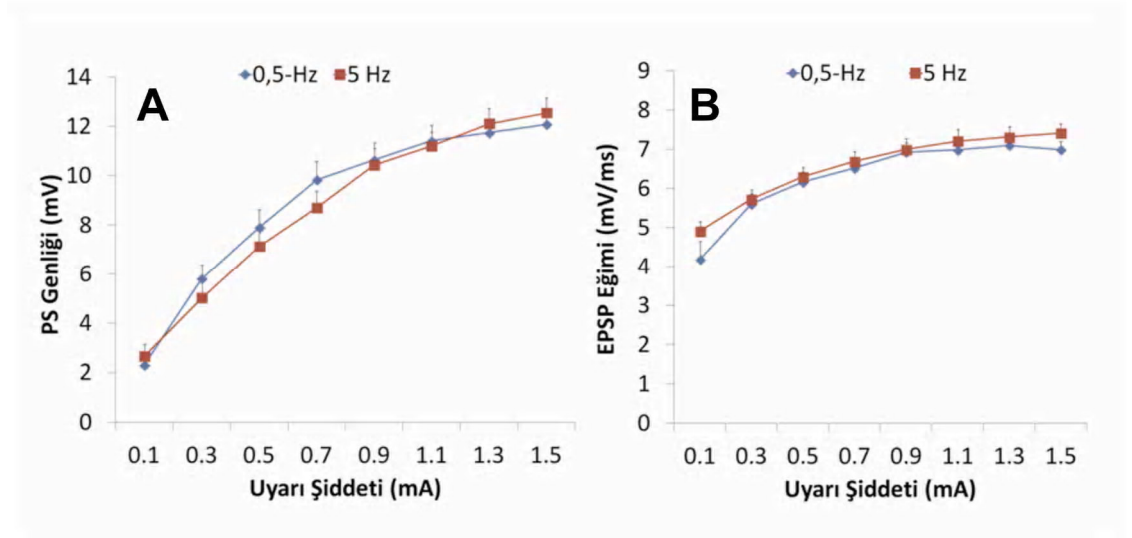
Eksitator Post Sinaptik Potansiyel dalgasının eğimi; dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80 olacak şekilde hesaplandı. PS genliği ilk pozitif yükselti ve sonraki negatif yükselti arasındaki fark olarak hesaplandı.

Başlangıçtaki 15 dakikalık bazal kayıt süresinde tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinin ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; Priming uyarı sonrasındaki her EPSP eğim ve PS genlik değerleri 100 kabul edilen değerlerin yüzdesi cinsinden hesaplandı. Post tetanik potansiyalizasyon için YFU sonrasında oluşan 5 dk'lık kısmın eğim ve genlikleri, idame dönemi için ise son YFU'dan deney sonuna kadar olan bölümün son 5 dk'lık kısmının eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. Elde edilen toplam 10 kayıttan hatalı olanları ayrıldıktan sonra kalan 8 kayıt değerlendirmeye alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygunluk durumu dikkate alınarak tek örneklem *t*-testi, tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi ve non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tablo ve şekillerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi. Ortalama standart sapma şeklinde verildi.

4. BULGULAR

4.1. METAPLASTİSİTE KAYIT ÖNCESİ INPUT-OUTPUT EĞRİ DEĞERLERİ

Test uyaran şiddetinin belirlenmesi amaçlı elektrotlar hipokampuse yerleştirildikten sonra 15 dakika 175 μ s süreli tek fazlı sabit akım pulsları ile akım şiddeti 0,1 mA'dan 1,5 mA'ya kadar 0,2 mA'lık adımlarla artırılarak her 20 saniyede bir uyarılmıştır. Uyarı sonrası elde edilen PS genlikleri ve EPSP eğimlerinin değerleri Şekil 4.1 A, B ve Tablo 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan dentat girus nöronlarından 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan Populasyon Spike (PS) genlikleri (A) ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğim değerleri(B).

Verilerin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile değerlendirilmesi, uyarı şiddeti arttıkça PS genliği ve EPSP eğimindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,001$), fakat priming stimülasyon yapılmasının bu iki grupta görülen artışları değiştirmedığı ($p > 0,05$) bulunmuştur. Uyarı şiddeti ve grup etkileşimi karşılaştırıldığında 0.5 Hz ve 5 Hz uygulanan gruplarda PS genlikleri ve EPSP eğimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarında 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin ve EPSP eğimlerinin değerleri.

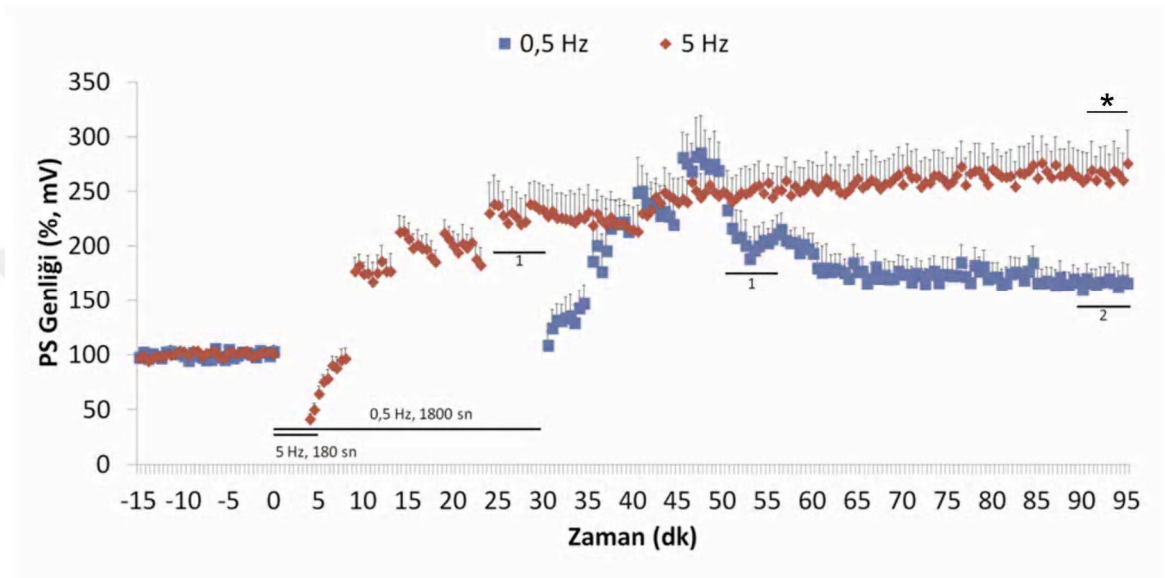
	Populasyon Spike Genliği (mV)		EPSP Eğim Değerleri (mV/ms)	
Uyaran Şiddeti (mA)	0.5 Hz	5 Hz	0.5 Hz	5 Hz
0,1 mA	2,3±0,3	2,7±0,5	4,2±0,5	4,9±0,2
0,3 mA	5,8±0,6	5,0±0,7	5,6±0,3	5,7±0,2
0,5 mA	7,9±0,7	7,1±0,7	6,2±0,3	6,3±0,2
0,7 mA	9,8±0,7	8,7±0,7	6,5±0,2	6,7±0,3
0,9 mA	10,6±0,7	10,4±0,7	6,9±0,2	7,0±0,3
1,1 mA	11,4±0,6	11,2±0,6	7,0±0,2	7,2±0,3
1,3 mA	11,7±0,5	12,1±0,6	7,1±0,2	7,3±0,3
1,5 mA	12,1±0,5	12,6±0,6	7,0±0,2	7,4±0,2

- Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. METAPLASTİSİTE YANITLARININ POST TETANİK POTANSİYALİZASYON VE İDAME DÖNEMLERİNE AİT PS GENLİĞİ VE EPSP EĞİM DEĞERLERİ

Metaplastisite protokolü uygulanmadan input-output değerlendirmesi yapılan dentat girus nöronları 0.033 Hz frekanslı elektriksel uyarım verilerek uyarılmıştır ve ardından test uyarın şiddetinde bir uyarı 30 saniyede bir verilerek 15 dakika bazal kayıt alınmıştır. Bazal kayıttan sonra metaplastisiteyi indüklemek için 0.5 ve 5 Hz iki ayrı priming stimulasyon protokolü uygulanmıştır. Alınan kayıtların PS genlikleri Şekil 4.2'de , EPSP eğimleri Şekil 4.3'de, PS genliği ve EPSP eğimi post tetanik potansiyalizasyon ve idame döneminde meydana gelen değişimlere ait değerler Tablo 4.2.'de verilmiştir.

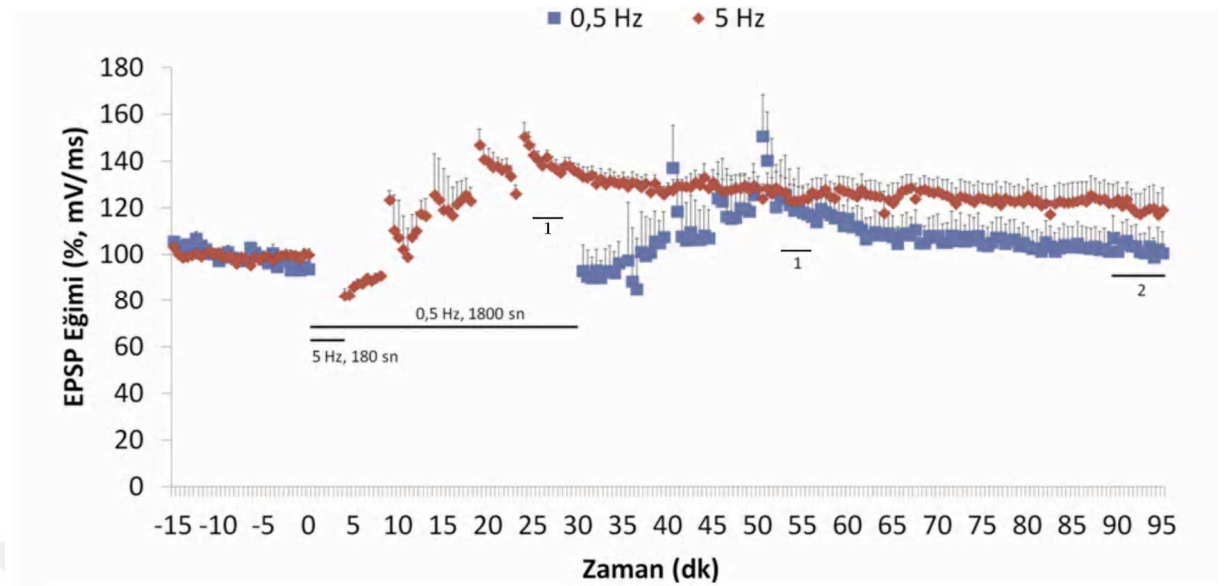
Tek örneklem *t-testi* ile yapılan analizler sonucunda; hipokampal sinapslar 0.5 Hz ile prime edildiğinde post tetanik potansiyalizasyon ($p<0,001$) ve idame ($p=0,006$) dönemlerinde PS genliklerinin bazal kayıtlara göre potansiyelize olduğu, 5 Hz ile prime edildiğinde de post tetanik potansiyalizasyon ($p<0,001$) ve idame dönemlerinin PS ($p<0,001$) genliklerinin bazal kayıtlara göre potansiyelize olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.2.- 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyonu uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen Populasyon Spike Genlikleri. (1: Posttetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi). * $p < 0,001$ 0.5 Hz'e göre.

PS genliği dört YFU'nun verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminin ardından post tetanik potansiyalizasyon döneminde, 0.5 Hz uygulanan grup sıçanlarda $206,37 \pm 20,61$ oranında, 5 Hz uygulanan grup sıçanlarda $228,20 \pm 23,8$ oranında potansiyelize olmuştur. 5 Hz grubunda gözlemlenen bu artış 0.5 Hz grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Hipokampal sinapslar 0.5 Hz ile prime edildiğinde post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerinin EPSP eğimlerinde potansiyalizasyon belirlenmemiştir ($p>0,05$). 5 Hz ile prime edildiğinde EPSP eğimleri bazal kayıtlara göre post tetanik potansiyalizasyon döneminde potansiyelize olurken ($p<0,001$), idame döneminde potansiyalizasyon belirlenmemiştir ($p>0,05$). Bu veriler sinapsların 5 Hz ile prime edildiğinde kısa süreli geçici bir potansiyalizasyon gösterdiğini ifade etmiştir.



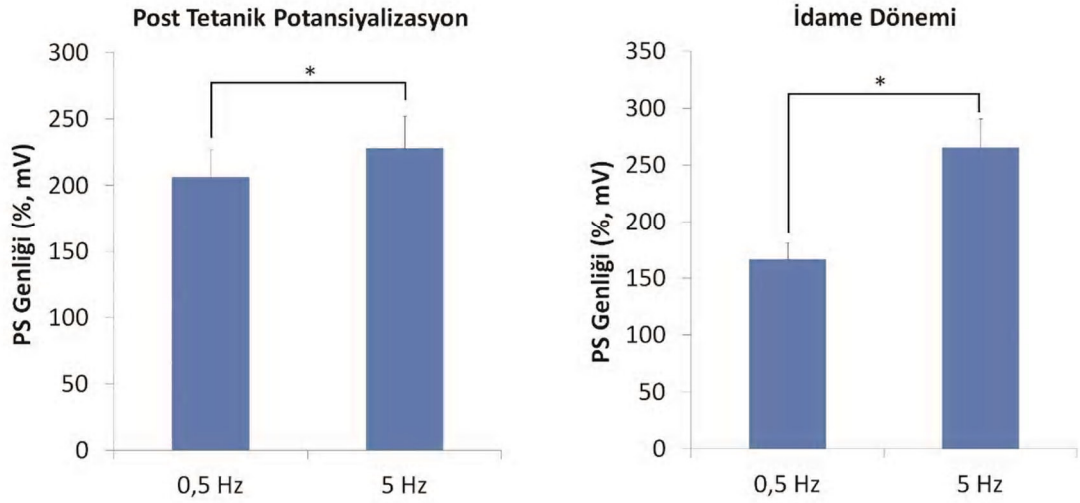
Şekil 4.3. 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen EPSP Eğimleri. (1: Post tetanik potansiyalizasyon 2: İdame dönemi)

Tablo 4.2. 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen Post Tetanik Potansiyalizasyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliğı ve EPSP eğimi ortalama değeri. * $p < 0,001$ 0.5 Hz'e göre.

		0.5 Hz (n=8)	5 Hz (n=8)
Ortalama PS Genliğı (mV)	Post Tetanik Potansiyalizasyon dönemi	206,37 ± 20,61	228,20 ± 23,8*
	İdame dönemi	166,84 ± 14,65	265,4 ± 25,4*
Ortalama EPSP Eğimi (mV/ms)	Post Tetanik Potansiyalizasyon dönemi	126,99±16,20	141,3 ± 3,7
	İdame dönemi	102,48±8,60	119,6 ± 8,5

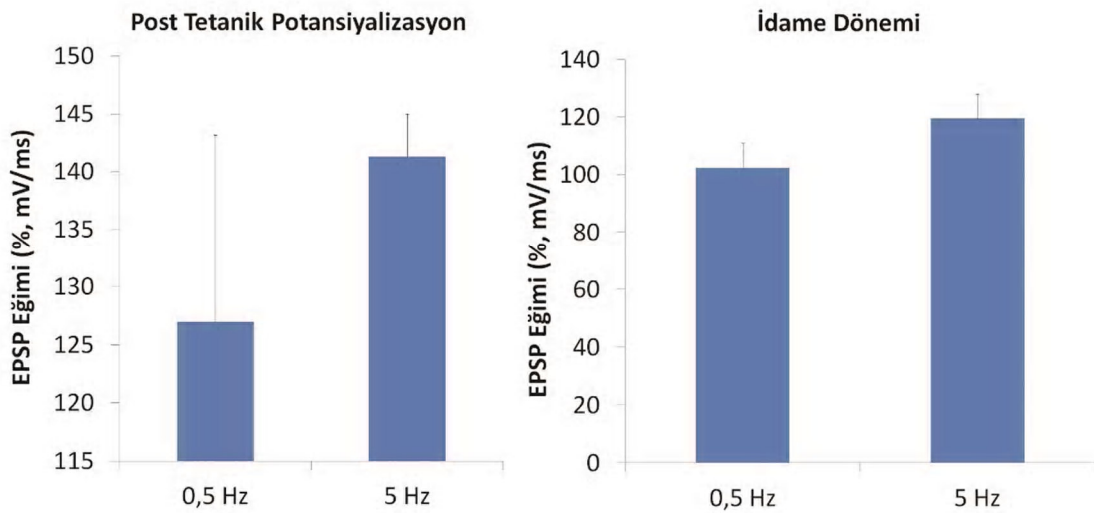
- Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Non-Parametrik Mann-Whitney U Testi ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda; 5 Hz ile prime edilen sinapsların post tetanik potansiyalizasyon ($p=0,028$) ve idame döneminde ($p<0,001$) popülasyon spike (PS) genliklerinin 0.5 Hz ile prime edilen sinapslara göre anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi PS yanıtlarının genlik değeri (%'lerinin ortalamaları). * $p < 0,001$ 0.5 Hz'e göre.

Non-Parametrik Mann-Whitney U Testi yapılan karşılaştırmalar sonucunda; EPSP eğimleri ise gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. 0.5 ve 5 Hz priming stimulasyon uygulanan dentat girus nöronlarından elde edilen post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemi ortalama EPSP eğimi değeri (%'lerinin ortalamaları).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Nöronların yapılarının ve etkinliklerinin bir sonucu olarak işlevlerini değiştirme kabiliyetleri, normal gelişim, öğrenme, beyin hasarı, nörolojik hastalıklara yanıt oluşturmada kritik öneme sahiptir (Abraham, 2008). Sinaptik plastisite, nöronlar arasındaki bağlantılarda meydana gelen modifikasyonları ifade eder. Beynin bilgi depolaması için önemlidir, öğrenme ve belleğin temelini oluşturduğu düşünülür. Uzun dönemli güçlenme yeni sinaptik bağlantıların oluşumuna aracılık ederken (Lynch, 2004), uzun dönemli baskılanma zaman içinde kullanılmayan sinapsların silinmesine yol açar (Massey ve Bashir, 2007). Bir zamandaki nöral aktivite, hücreleri veya sinapsları değiştirebilir, öyle ki daha sonraki bir aktiviteden sonra UDG veya UDB sergileme yetenekleri değişir. Bu plastisite düzenleme biçimine metaplastisite denir (Abraham ve Bear, 1996; Abraham ve Tate, 1997).

Öğrenme ve bellek mekanizmalarının açıklanmasında kullanılan yöntemlerden birisi uzun dönemli güçlenme yanıtlarının incelenmesidir. Bu çalışmada entorinal korteksten dentat girusa ulaştığı bilinen perforant yol elektrot yerleştirilerek artan şiddetlerde uyarılmış ve input/output eğrileri elde edilmiştir. Eğrilerde PS genliği ve EPSP eğiminin artan şiddetteki uyarılar ile arttığı görülmüştür. Tekrarlı ölçümlerle ANOVA testi ile 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (Şekil 4.1). Bu sonuçlar, sonraki priming aktiviteye bağlı olmaksızın iki grupta bulunan sıçanların aynı sinaptik bağlantı ve aksiyon potansiyeli oluşturma gücüne sahip olduğunu göstermiştir.

Metaplastisiteyi indüklemek için kullanılan yöntemlerden birisi priming stimülasyondur. Input/output eğrilerinin elde edilmesinden sonra bazal kayıt alınmıştır. Bazal kaydın ardından 0.5 ve 5 Hz olarak belirlediğimiz priming stimülasyon protokoleri uygulanmıştır. Priming stimülasyon protokoleri sonrasında yüksek frekanslı uyarı modeli oluşturulmuştur. Elde edilen verilere göre 0.5 ve 5 Hz priming stimülasyon uygulanan sıçanların hipokampal sinapslarında post tetanik potansiyalizasyon ve idame

dönemlerinde PS genlikleri bazal kayıtlara göre potansiyalizasyon göstermiştir (Şekil 4.2). Fakat, 0.5 Hz ile prime edilen sinapslarda meydana gelen güçlenme 5 Hz ile prime edilen sinapslarda olduğu kadar kuvvetli bulunmamıştır (Şekil 4.4). Bu bulgu, metaplastisitenin frekansa bağlı olarak indüklenebileceği hakkında kanıt sunmaktadır. 0.5 Hz priming stimülasyon uygulanan hipokampal sinapsların EPSP eğimlerinde post tetanik potansiyalizasyon ve idame dönemlerinde artış görülmemiş, 5 Hz priming stimülasyon uygulanan hipokampal sinapsların EPSP eğimleri post tetanik potansiyalizasyon döneminde artarken, idame döneminde artış göstermemiştir (Şekil 4.3). Bu bulgu sinapsların 5 Hz ile prime edildiğinde kısa süreli bir potansiyalizasyon gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca iki grubun EPSP eğimleri karşılaştırıldığında bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 4.5). Bu çalışmada PS genliği değerlerinin özellikle etkilenmesi priming stimülasyonun sinaptik bağlantılar üzerine etkisinden daha çok somatik olarak UDG'yi bozduğunu düşündürmektedir.

Priming stimülasyon uygulandıktan sonra sinaptik aktivitenin derecesinde belirgin bir değişiklik oluşturmaksızın, sonraki UDG'nin aktivitesinde değişikliklere yol açar. Literatürde priming stimülasyona aracılık ettiği bilinen pek çok frekans paterni tanımlanmıştır (Abraham, 2008). 5 Hz priming stimülasyonu bunlar arasında en yaygın kullanılanlardan bir tanesidir. Fakat 0.5 Hz priming stimülasyonu ile ilgi kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 5 Hz ile 30 Hz arasında değişen priming stimülasyon paternlerinin sonraki UDG'yi kolaylaştırabileceği veya inhibe edebileceğine dair pek çok çalışma mevcuttur (Christie ve ark., 1995; Yang ve ark., 2011). Q. Yang ve ark. 5 Hz ile prime edilen hipokampal sinapslarda sonraki UDG'nin inhibe olduğunu göstermiştir. Bunun, metaplastisitenin bazı önemli fizyolojik fonksiyonları yerine getirebildiğine ve ayrıca UDG'nin doyumluğa ulaşmasına engel olmasını sağladığına dair kanıtlar sunduğuna inanılmaktadır ve bu da bilgi depolamasının geliştirilmesine neden olur (Yang ve ark., 2011). Bunun aksine, 5 Hz priming stimülasyonun UDG indüksiyonundan önce hipokampal lateral yolağa uygulanması sonucu, sonraki UDG'nin kolaylaştırabileceğini gösteren bulgular da mevcuttur (Christie ve ark., 1995). Çalışma bulguları sonraki UDG'nin kolaylaştırılması girdi özgüllüğü gösterdiğini ve medial yola uygulanan priming stimülasyondan ziyade lateral yolağa uygulanan uyarımın bu kolaylaşmaya aracılık ettiğini göstermiştir. Buna ek olarak, aynı çalışma 1 Hz ve 15 Hz priming stimülasyonu sonrası UDG'nin kolaylaştırılmasının sağlamasında başarısız olduğunu göstermiştir (Christie ve ark., 1995). Bir diğer çalışma da, 30 Hz

priming stimölasyonun sonraki UDG'nin inhibisyonuna yol açtığı göstermiştir (Huang ve ark., 1992). Wang H. ve Wagner JJ. yaptıkları çalışmada yüksek frekanslı stimölasyon ile prime edilen sinaplarda YFU'yu takiben uygulanan 30 Hz stimölasyon sonucu UDG'nin inhibe olduğunu, YFU'yu takiben uygulanan 10 Hz ve 100 Hz stimölasyon uygulandığında UDG'nin kolaylaştığını göstermiştir. Aynı çalışmada 3 Hz stimölasyonun UDB yanıtlarına yol açtığı, YFU'yu takiben uygulanan 3 Hz stimölasyonun ise daha güçlü UDB yanıtlarına yol açtığı gösterilmiştir (Wang ve Wagner, 1999). Hipokampusta, UDG gibi belirli bir sinaptik aktivite paterni, mevcut çalışmada olduğu gibi kolaylaştırabilir veya inhibe edilebilir. Bu değişiklikler Bienenstock, Cooper ve Munro teorisinde de açıklandığı gibi UDG'nin indüksiyon eşiğine bağlı olabilir. UDG için modifiye edilebilen uyarılma eşiği, ilgili sinapsların önceki aktivitesine bağlıdır. UDG için kayan eşik değeri, Bienenstock, Cooper ve Munro'ya ait görsel korteks'deki sinaptik plastisite teorisinin önemli bir özelliği olduğu belirtilmelidir (Bienenstock ve ark., 1982). Buna ek olarak, priming stimölasyonun girişe özgü bir etki olduğu bildirilmiştir. Dahası, priming stimölasyon frekans özgülüğü gösterir.

Metaplastisitenin açıklanmasında en önemli mekanizmalardan birisi NMDA reseptörleridir. Bu tetramerik reseptörler, iki zorunlu NR1 alt ünitesinden ve genellikle düzenleyici bir NR2A ve NR2B'nin bir kombinasyonu olan iki düzenleyici alt üniteden oluşur (Yashiro ve Philpot, 2008).

NMDAR'lar, hem hücre soma hem de dendritik şaft dahil peri-sinaptik ve ekstra-sinaptik bölgelerde bulunur. Farklı sinyal yolaklarının aktive edilmesinin bir sonucu olarak, sinaptik NMDAR'ların UDG'yi desteklediğine dair bazı kanıtlar vardır, ekstrasinaptik NMDAR'lar ise yetişkin beyinde UDB'ye aracılık etmektedir (Lu ve ark., 2001; Massey ve ark., 2004).

NR2A'dan yoksun farelerde yapılan çalışmalar, UDB'de NR2A'nın muhtemel bir rolünü aydınlatmaya çalışmıştır. Görsel kortekste, standart 1 Hz stimölasyon protokolü (900 puls), vahşi tip farelerde UDB'yi indükler ancak NR2A nakavt farelerde UDG'ye yol açar. Öte yandan, 0.5 Hz uyarım (900 puls), NR2A nakavt farelerde vahşi tip farelere benzer bir şekilde UDB'yi indükler (Philpot ve ark., 2007).

Çalışmamızda her ne kadar moleküler düzeyde bir araştırma yapılmamış olsa da yapılan diğer çalışmalardan elde edilen veriler incelendiği zaman moleküler düzeyde çeşitli

fikirler ortaya çıkabilir. Böylelikle çalışma bulgularımız ekstrasinaptik NMDAR'ların aktive olduğunu ve esas aktivasyonu NR2A'nın gösterdiği ihtimalini destekleyebilir. Fakat NMDAR'lar plastisiteyi indükleyen tek belirleyiciler değildir. Örneğin, hem sinyal molekülleri hem de inhibe edici girdiler, plastisitenin indüklenmesine önemli katkıda bulunurlar (Steele ve Mauk, 1999) ve bu faktörlerin bölgeye ve gelişim aşamasına göre değiştiği iyi bilinmektedir (Chattopadhyaya ve ark., 2004; Morales ve Spear, 2014; Yasuda ve ark., 2003). Bu bilgiler ışığında yapılacak ek moleküler çalışmalar daha verimli olacaktır.

Sonuç olarak elde edilen bulgulara göre verilen priming stimülasyon sinaptik komponentte değil, somatik komponentte değişikliğe neden olarak PS'de artış yapmıştır. Populasyon spike genliğinde meydana gelen bu değişiklikler frekansa özgü bir şekilde gerçekleşmiştir. Bu değişikliklere yol açan mekanizmaları açığa çıkarmak üzere detaylı moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Abraham, W. & Goddard, G. V. 1983. Asymmetric relationships between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression. *Nature*, 305, 717.
- Abraham, W. C. 2008. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 387.
- Abraham, W. C. & Bear, M. F. 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends in neurosciences*, 19, 126-130.
- Abraham, W. C., Christie, B. R., Logan, B., Lawlor, P. & Dragunow, M. 1994. Immediate early gene expression associated with the persistence of heterosynaptic long-term depression in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 10049-10053.
- Abraham, W. C., Logan, B., Greenwood, J. M. & Dragunow, M. 2002. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 22, 9626-9634.
- Abraham, W. C., Mason-Parker, S. E., Bear, M. F., Webb, S. & Tate, W. P. 2001. Heterosynaptic metaplasticity in the hippocampus in vivo: a BCM-like modifiable threshold for LTP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 10924-10929.
- Abraham, W. C. & Tate, W. P. 1997. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Progress in neurobiology*, 52, 303-323.
- Addis, D. R. & Schacter, D. 2012. The hippocampus and imagining the future: where do we stand? *Frontiers in human neuroscience*, 5, 173.
- Andersen, P., Bliss, T. & Skrede, K. K. 1971. Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Experimental brain research*, 13, 222-238.

- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., O'keefe, J. & Bliss, T. 2007. *The Hippocampus* book, Oxford university press.
- Arnsten, A. F., Ramos, B. P., Birnbaum, S. G. & Taylor, J. R. 2005. Protein kinase A as a therapeutic target for memory disorders: rationale and challenges. *Trends in molecular medicine*, 11, 121-128.
- Artola, A., Von Frijtag, J. C., Fermont, P. C., Gispen, W. H., Schrama, L. H., Kamal, A. & Spruijt, B. M. 2006. Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. *European Journal of Neuroscience*, 23, 261-272.
- Barker, J. M., Boonstra, R. & Wojtowicz, J. M. 2011. From pattern to purpose: how comparative studies contribute to understanding the function of adult neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 34, 963-977.
- Bastrikova, N., Gardner, G. A., Reece, J. M., Jeromin, A. & Dudek, S. M. 2008. Synapse elimination accompanies functional plasticity in hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 3123-3127.
- Bear, M. F. & Malenka, R. C. 1994. Synaptic Plasticity: LTP and LTD. *Current opinion in neurobiology*, 4, 389-399.
- Bellone, C. & Nicoll, R. A. 2007. Rapid bidirectional switching of synaptic NMDA receptors. *Neuron*, 55, 779-785.
- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N. & Munro, P. W. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 2, 32-48.
- Blank, T., Nijholt, I., Grammatopoulos, D. K., Randeva, H. S., Hillhouse, E. W. & Spiess, J. 2003. Corticotropin-releasing factor receptors couple to multiple G-proteins to activate diverse intracellular signaling pathways in mouse hippocampus: role in neuronal excitability and associative learning. *Journal of Neuroscience*, 23, 700-707.
- Bliss, T. V. & Cooke, S. F. 2011. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics*, 66, 3-17.

- Bliss, T. V. & Lømo, T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 232, 331-356.
- Blundon, J. A. & Zakharenko, S. S. 2008. Dissecting the components of long-term potentiation. *The Neuroscientist*, 14, 598-608.
- Bortolotto, Z., Bashir, Z., Davies, C. & Collingridge, G. 1994. A molecular switch activated by metabotropic glutamate receptors regulates induction of long-term potentiation. *Nature*, 368, 740.
- Bortolotto, Z., Bashir, Z., Davies, C., Taira, T., Kaila, K. & Collingridge, G. 1995. Studies on the role of metabotropic glutamate receptors in long-term potentiation: some methodological considerations. *Journal of neuroscience methods*, 59, 19-24.
- Bortolotto, Z. & Collingridge, G. An involvement of calcium/calmodulin protein kinase II (CaM-KII) in the molecular switch activated by mGluRs in rat hippocampal slices in vitro. *Journal Of Physiology-London*, 1997. Cambridge Univ Press 40 West 20th Street, New York, Ny 10011-4211, P219-P219.
- Bortolotto, Z. A., Collett, V. J., Conquet, F., Jia, Z. & Collingridge, G. L. 2008. An analysis of the stimulus requirements for setting the molecular switch reveals a lower threshold for metaplasticity than synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 55, 454-458.
- Bortolotto, Z. A., Collett, V. J., Conquet, F., Jia, Z., Van Der Putten, H. & Collingridge, G. L. 2005. The regulation of hippocampal LTP by the molecular switch, a form of metaplasticity, requires mGlu5 receptors. *Neuropharmacology*, 49, 13-25.
- Bortolotto, Z. A. & Collingridge, G. L. 2000. A role for protein kinase C in a form of metaplasticity that regulates the induction of long-term potentiation at CA1 synapses of the adult rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 12, 4055-4062.
- Bouffard, J.-P. & Jarrard, L. E. 1988. Acquisition of a complex place task in rats with selective ibotenate lesions of hippocampal formation: combined lesions of subiculum and entorhinal cortex versus hippocampus. *Behavioral neuroscience*, 102, 828.

- Bramham, C. R., Milgram, N. & Srebro, B. 1991. Activation of AP5-sensitive NMDA receptors is not required to induce LTP of synaptic transmission in the lateral perforant path. *European Journal of Neuroscience*, 3, 1300-1308.
- Burgard, E. C., Decker, G. & Sarvey, J. M. 1989. NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. *Brain research*, 482, 351-355.
- Cantarero, G., Tang, B., O'malley, R., Salas, R. & Celnik, P. 2013. Motor learning interference is proportional to occlusion of LTP-like plasticity. *Journal of Neuroscience*, 33, 4634-4641.
- Carew, T., Hawkins, R. & Kandel, E. 1983. Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science*, 219, 397-400.
- Castellani, G. C., Quinlan, E. M., Cooper, L. N. & Shouval, H. Z. 2001. A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: dependence on AMPA and NMDA receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 12772-12777.
- Castro-Alamancos, M. A. & Calcagnotto, M. E. 1999. Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. *Journal of Neuroscience*, 19, 9090-9097.
- Chattopadhyaya, B., Di Cristo, G., Higashiyama, H., Knott, G. W., Kuhlman, S. J., Welker, E. & Huang, Z. J. 2004. Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period. *Journal of Neuroscience*, 24, 9598-9611.
- Chevalere, V. & Castillo, P. E. 2004. Endocannabinoid-mediated metaplasticity in the hippocampus. *Neuron*, 43, 871-881.
- Chistiakova, M., Bannon, N. M., Bazhenov, M. & Volgushev, M. 2014. Heterosynaptic plasticity: multiple mechanisms and multiple roles. *The Neuroscientist*, 20, 483-498.
- Cho, Y. H. & Jaffard, R. 1995. Spatial location learning in mice with ibotenate lesions of entorhinal cortex or subiculum. *Neurobiology of learning and memory*, 64, 285-290.

- Christie, B. R. & Abraham, W. C. 1992. Priming of associative long-term depression in the dentate gyrus by θ frequency synaptic activity. *Neuron*, 9, 79-84.
- Christie, B. R., Stellwagen, D. & Abraham, W. C. 1995. Reduction of the threshold for long-term potentiation by prior theta-frequency synaptic activity. *Hippocampus*, 5, 52-59.
- Coan, E. & Collingridge, G. Perfusion with mg-2+-free medium can reversibly prevent the induction of ltp in rat hippocampus invitro. *Journal of physiology-london*, 1988. cambridge univ press 40 west 20th street, new york, ny 10011-4211, p71-p71.
- Coan, E., Irving, A. & Collingridge, G. 1989. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neuroscience letters*, 105, 205-210.
- Cohen, A. S. & Abraham, W. C. 1996. Facilitation of long-term potentiation by prior activation of metabotropic glutamate receptors. *Journal of neurophysiology*, 76, 953-962.
- Cohen, A. S., Raymond, C. R. & Abraham, W. C. 1998. Priming of long-term potentiation induced by activation of metabotropic glutamate receptors coupled to phospholipase C. *Hippocampus*, 8, 160-170.
- Cohen, Y., Avramov, S., Barkai, E. & Maroun, M. 2011. Olfactory learning-induced enhancement of the predisposition for LTP induction. *Learning & memory*, 18, 594-597.
- Colino, A. & Malenka, R. C. 1993. Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro. *Journal of neurophysiology*, 69, 1150-1159.
- Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G. & Wang, Y. T. 2010. Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 459.
- Cooper, L. N. 2004. *Theory of cortical plasticity*, World Scientific.
- Davis, K. L. 2002. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, Lippincott Williams & Wilkins.

- Deng, W., Aimone, J. B. & Gage, F. H. 2010. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 339.
- Desmond, N. L. & Levy, W. B. 1988. Synaptic interface surface area increases with long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus. *Brain research*, 453, 308-314.
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D. & Traynelis, S. F. 1999. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological reviews*, 51, 7-62.
- Disterhoft, J. F., Golden, D. T., Read, H. L., Coulter, D. A. & Alkon, D. L. 1988. AHP reductions in rabbit hippocampal neurons during conditioning correlate with acquisition of the learned response. *Brain research*, 462, 118-125.
- Douglas, R. M. & Goddard, G. V. 1975. Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. *Brain research*, 86, 205-215.
- Doyère, V., Srebro, B. & Laroche, S. 1997. Heterosynaptic LTD and depotentiation in the medial perforant path of the dentate gyrus in the freely moving rat. *Journal of neurophysiology*, 77, 571-578.
- Drew, L. J., Fusi, S. & Hen, R. 2013. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus? *Learning & memory*, 20, 710-729.
- Dudek, S. M. & Bear, M. F. 1993. Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 13, 2910-2918.
- Dudek, S. M. & Bear, M. F. 1995. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *How We Learn; How We Remember: Toward An Understanding Of Brain And Neural Systems: Selected Papers of Leon N Cooper*. World Scientific.
- Duffy, S. N., Craddock, K. J., Abel, T. & Nguyen, P. V. 2001. Environmental enrichment modifies the PKA-dependence of hippocampal LTP and improves hippocampus-dependent memory. *Learning & memory*, 8, 26-34.
- Durmuş, L. & Aşçıoğlu, M. 2005. Erkek Yavru Sıçanlarda Sosyal İzolasyon Stresinin Öğrenmeye Etkisi.

- Eichenbaum, H. 1999. Neurobiology: The topography of memory. *Nature*, 402, 597.
- Eichenbaum, H., Schoenbaum, G., Young, B. & Bunsey, M. 1996. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 13500-13507.
- Erdem, A., Yaşargıl, M. G. & Roth, P. 1993. Microsurgical anatomy of the hippocampal arteries. *Journal of neurosurgery*, 79, 256-265.
- Ersoy, A. Ö., Tomar, A., Köseoğlu, E., Arman, F. & Karaman, Y. Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Hipolampal Atrofi ve Olaya Bağlı Endojen Potansiyeller.
- Fioravante, D. & Regehr, W. G. 2011. Short-term forms of presynaptic plasticity. *Current opinion in neurobiology*, 21, 269-274.
- Foy, M. 2001. Long-term Depression (Hippocampus).
- Frankland, P. W. & Bontempi, B. 2005. The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119.
- Frey, U., Huang, Y. & Kandel, E. 1993. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science*, 260, 1661-1664.
- Frey, U. & Morris, R. G. 1997. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385, 533-536.
- Fujii, S., Kuroda, Y., Ito, K.-I., Yoshioka, M., Kaneko, K., Yamazaki, Y., Sasaki, H. & Kato, H. 2000. Endogenous adenosine regulates the effects of low-frequency stimulation on the induction of long-term potentiation in CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Neuroscience letters*, 279, 121-124.
- Fujii, S., Saito, K., Miyakawa, H., Ito, K.-I. & Kato, H. 1991. Reversal of long-term potentiation (depotential) induced by tetanus stimulation of the input to CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Brain research*, 555, 112-122.
- Fusi, S., Drew, P. J. & Abbott, L. F. 2005. Cascade models of synaptically stored memories. *Neuron*, 45, 599-611.
- Gisabella, B., Rowan, M. & Anwyl, R. 2003. Mechanisms underlying the inhibition of long-term potentiation by preconditioning stimulation in the hippocampus in vitro. *Neuroscience*, 121, 297-305.

- Gragnolati, M. 2017. *Desire in Dante and the Middle Ages*, Routledge.
- Han, E. B. & Heinemann, S. F. 2013. Distal dendritic inputs control neuronal activity by heterosynaptic potentiation of proximal inputs. *Journal of Neuroscience*, 33, 1314-1325.
- Han, J.-H., Kushner, S. A., Yiu, A. P., Cole, C. J., Matynia, A., Brown, R. A., Neve, R. L., Guzowski, J. F., Silva, A. J. & Josselyn, S. A. 2007. Neuronal competition and selection during memory formation. *Science*, 316, 457-460.
- Harvey, J., Balasubramaniam, R. & Collingridge, G. L. 1993. Carbachol can potentiate N-methyl-D-aspartate responses in the rat hippocampus by a staurosporine and thapsigargin-insensitive mechanism. *Neuroscience letters*, 162, 165-168.
- Hayashi, H. & Nonaka, Y. 2011. Cooperation and competition between lateral and medial perforant path synapses in the dentate gyrus. *Neural Networks*, 24, 233-246.
- Hebb, D. O. 1949. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. A Wiley Book in Clinical Psychology., 62-78.
- Hellier, J. L., Grosshans, D. R., Coultrap, S. J., Jones, J. P., Dobelis, P., Browning, M. D. & Staley, K. J. 2007. NMDA receptor trafficking at recurrent synapses stabilizes the state of the CA3 network. *Journal of neurophysiology*, 98, 2818-2826.
- Herron, C. E., Lester, R. A., Coan, E. J. & Collingridge, G. L. 1986. Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature*, 322, 265.
- Holland, L. L. & Wagner, J. J. 1998. Primed facilitation of homosynaptic long-term depression and depotentiation in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 18, 887-894.
- Horne, E. A. & Dell'acqua, M. L. 2007. Phospholipase C is required for changes in postsynaptic structure and function associated with NMDA receptor-dependent long-term depression. *Journal of Neuroscience*, 27, 3523-3534.

- Horvath, T., Siever, L., Mohs, R. & Davis, K. 1989. Organic mental syndromes and disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry/V. Williams and Wilkens, Baltimore.
- Huang, S., Treviño, M., He, K., Ardiles, A., De Pasquale, R., Guo, Y., Palacios, A., Hugarır, R. & Kirkwood, A. 2012. Pull-push neuromodulation of LTP and LTD enables bidirectional experience-induced synaptic scaling in visual cortex. *Neuron*, 73, 497-510.
- Huang, Y.-Y., Colino, A., Selig, D. K. & Malenka, R. C. 1992. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science*, 255, 730-733.
- Hulme, S. R., Jones, O. D. & Abraham, W. C. 2013. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends in neurosciences*, 36, 353-362.
- Hulme, S. R., Jones, O. D., Ireland, D. R. & Abraham, W. C. 2012. Calcium-dependent but action potential-independent BCM-like metaplasticity in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 32, 6785-6794.
- Ireland, D. R. & Abraham, W. C. 2002. Group I mGluRs increase excitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons by a PLC-independent mechanism. *Journal of neurophysiology*, 88, 107-116.
- Ireland, D. R., Guevremont, D., Williams, J. M. & Abraham, W. C. 2004. Metabotropic glutamate receptor-mediated depression of the slow afterhyperpolarization is gated by tyrosine phosphatases in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of neurophysiology*, 92, 2811-2819.
- Isaacson, R. L. 2002. Unsolved mysteries: the hippocampus. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 1, 87-107.
- İzci, Y. & Erbaş, Y. C. 2015. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg*, 25, 287-95.
- Izumı, Y., Clifford, D. B. & Zorumskı, C. F. 1992a. Inhibition of long-term potentiation by NMDA-mediated nitric oxide release. *Science*, 257, 1273-1276.

- Izumi, Y., Clifford, D. B. & Zorumski, C. F. 1992b. Norepinephrine reverses N-methyl-D-aspartate-mediated inhibition of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuroscience letters*, 142, 163-166.
- Izumi, Y., Tokuda, K. & Zorumski, C. F. 2008. Long-term potentiation inhibition by low-level N-methyl-D-aspartate receptor activation involves calcineurin, nitric oxide, and p38 mitogen-activated protein kinase. *Hippocampus*, 18, 258-265.
- Jarrard, L. E. 1993. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and neural biology*, 60, 9-26.
- Jedlicka, P. 2002. Synaptic plasticity, metaplasticity and BCM theory. *Bratislavské lekárske listy*, 103, 137-143.
- Jeffrey, M., Halliday, W. G., Bell, J., Johnston, A. R., Macleod, N. K., Ingham, C., Sayers, A. R., Brown, D. A. & Fraser, J. R. 2000. Synapse loss associated with abnormal PrP precedes neuronal degeneration in the scrapie-infected murine hippocampus. *Neuropathology and applied neurobiology*, 26, 41-54.
- Jung, S.-C., Kim, J. & Hoffman, D. A. 2008. Rapid, bidirectional remodeling of synaptic NMDA receptor subunit composition by A-type K⁺ channel activity in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 60, 657-671.
- Kaiboriboon, K. & Hogan, R. E. 2002. Hippocampal shape analysis in status epilepticus associated with acute encephalitis. *American journal of neuroradiology*, 23, 1003-1006.
- Kamikubo, Y., Egashira, Y., Tanaka, T., Shinoda, Y., Tomimaga-Yoshino, K. & Ogura, A. 2006. Long-lasting synaptic loss after repeated induction of LTD: independence to the means of LTD induction. *European Journal of Neuroscience*, 24, 1606-1616.
- Kandel, E. R. 1991. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. *Principles of neural science*, 3, 1009-1031.
- Kato, K. & Zorumski, C. F. 1993. Nitric oxide inhibitors facilitate the induction of hippocampal long-term potentiation by modulating NMDA responses. *Journal of neurophysiology*, 70, 1260-1263.

- Kety, S. 1970. The biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion and learning. *The neurosciences: Second study program*.
- Kim, J. J., Foy, M. R. & Thompson, R. F. 1996. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 4750-4753.
- Kirkwood, A., Rioult, M. G. & Bear, M. F. 1996. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature*, 381, 526.
- Konorski, J. 1948. *Conditioned reflexes and neuron organization*, CUP Archive.
- Kostandy, B. B. 2012. The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire. *Neurological Sciences*, 33, 223-237.
- Kullmann, D. M. & Lamsa, K. P. 2007. Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 687.
- Le Ray, D., Fernández De Sevilla, D., Belén Porto, A., Fuenzalida, M. & Buno, W. 2004. Heterosynaptic metaplastic regulation of synaptic efficacy in CA1 pyramidal neurons of rat hippocampus. *Hippocampus*, 14, 1011-1025.
- Lega, B., Burke, J., Jacobs, J. & Kahana, M. J. 2014. Slow-theta-to-gamma phase-amplitude coupling in human hippocampus supports the formation of new episodic memories. *Cerebral Cortex*, 26, 268-278.
- Levy, W. & Steward, O. 1983. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience*, 8, 791-797.
- Levy, W. B. & Steward, O. 1979. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain research*, 175, 233-245.
- Lu, W.-Y., Man, H.-Y., Ju, W., Trimble, W. S., Macdonald, J. F. & Wang, Y. T. 2001. Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. *Neuron*, 29, 243-254.
- Lüscher, C. & Malenka, R. C. 2012. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, a005710.

- Lynch, M. A. 2004. Long-term potentiation and memory. *Physiological reviews*, 84, 87-136.
- Macdonald, J. F., Jackson, M. F. & Beazely, M. A. 2007. G protein-coupled receptors control NMDARs and metaplasticity in the hippocampus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1768, 941-951.
- Malenka, R. C. & Bear, M. F. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44, 5-21.
- Malik, R. & Chattarji, S. 2011. Enhanced intrinsic excitability and EPSP-spike coupling accompany enriched environment-induced facilitation of LTP in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of neurophysiology*, 107, 1366-1378.
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M. & Sakmann, B. 1997. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275, 213-215.
- Massey, P. V. & Bashir, Z. I. 2007. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends in neurosciences*, 30, 176-184.
- Massey, P. V., Johnson, B. E., Moul, P. R., Auberson, Y. P., Brown, M. W., Molnar, E., Collingridge, G. L. & Bashir, Z. I. 2004. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *Journal of Neuroscience*, 24, 7821-7828.
- Mattson, M. P., Keller, J. N. & Begley, J. G. 1998a. Evidence for synaptic apoptosis. *Experimental neurology*, 153, 35-48.
- Mattson, M. P., Partin, J. & Begley, J. 1998b. Amyloid β -peptide induces apoptosis-related events in synapses and dendrites. *Brain research*, 807, 167-176.
- Mayford, M., Wang, J., Kandel, E. R. & O'dell, T. J. 1995. CaMKII regulates the frequency-response function of hippocampal synapses for the production of both LTD and LTP. *Cell*, 81, 891-904.
- McLean, H., Caillard, O., Ben-Ari, Y. & Garas, J. 1996. Bidirectional plasticity expressed by GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *The Journal of physiology*, 496, 471-477.
- Mcnaughton, B. 1980. Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentata. *Brain research*, 199, 1-19.

- Menon, V. & Uddin, L. Q. 2012. Resting state brain activity: implications for systems neuroscience, Frontiers E-books.
- Migaud, M., Charlesworth, P., Dempster, M., Webster, L. C., Watabe, A. M., Makhinson, M., He, Y., Ramsay, M. F., Morris, R. G. & Morrison, J. H. 1998. Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature*, 396, 433.
- Milner, B., Squire, L. R. & Kandel, E. R. 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.
- Mockett, B., Coussens, C. & Abraham, W. C. 2002. NMDA receptor-mediated metaplasticity during the induction of long-term depression by low-frequency stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 15, 1819-1826.
- Morales, M. & Spear, L. P. 2014. The effects of an acute challenge with the NMDA receptor antagonists, MK-801, PEAQX, and ifenprodil, on social inhibition in adolescent and adult male rats. *Psychopharmacology*, 231, 1797-1807.
- Morishita, W., Marie, H. & Malenka, R. C. 2005. Distinct triggering and expression mechanisms underlie LTD of AMPA and NMDA synaptic responses. *Nature neuroscience*, 8, 1043.
- Morris, R., Schenk, F., Tweedie, F. & Jarrard, L. 1990. Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *European Journal of Neuroscience*, 2, 1016-1028.
- Morris, R. G. 1981. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation*, 12, 239-260.
- Moser, E. I., Roudi, Y., Witter, M. P., Kentros, C., Bonhoeffer, T. & Moser, M.-B. 2014. Grid cells and cortical representation. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 466.
- Moyer Jr, J. R., Thompson, L. T. & Disterhoft, J. F. 1996. Trace eyeblink conditioning increases CA1 excitability in a transient and learning-specific manner. *Journal of Neuroscience*, 16, 5536-5546.

- Myhrer, T. 2003. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 41, 268-287.
- Naber, P. A., Lopes Da Silva, F. H. & Witter, M. P. 2001. Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus*, 11, 99-104.
- Naimark, A., Barkai, E., Matar, M. A., Kaplan, Z., Kozlovsky, N. & Cohen, H. 2007. Upregulation of neurotrophic factors selectively in frontal cortex in response to olfactory discrimination learning. *Neural plasticity*, 2007.
- Nakashiba, T., Cushman, J. D., Pelkey, K. A., Renaudineau, S., Buhl, D. L., Mchugh, T. J., Barrera, V. R., Chittajallu, R., Iwamoto, K. S. & Mcban, C. J. 2012. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell*, 149, 188-201.
- Nakata, H. & Nakamura, S. 2007. Brain-derived neurotrophic factor regulates AMPA receptor trafficking to post-synaptic densities via IP3R and TRPC calcium signaling. *FEBS letters*, 581, 2047-2054.
- Newlon, P. G., Goldberg, S. J. & Hayes, R. L. 1991. High-frequency septal stimulation suppresses long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of rat hippocampus. *Brain research*, 544, 320-324.
- Noback, C. R., Strominger, N. L., Demarest, R. J. & Ruggiero, D. A. 2005. *The human nervous system: structure and function*, Springer Science & Business Media.
- O'Connor, J. J., Rowan, M. J. & Anwyl, R. 1994. Long-lasting enhancement of NMDA receptor-mediated synaptic transmission by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 367, 557.
- O'Connor, J. J., Rowan, M. J. & Anwyl, R. 1995. Tetanically induced LTP involves a similar increase in the AMPA and NMDA receptor components of the excitatory postsynaptic current: investigations of the involvement of mGlu receptors. *Journal of Neuroscience*, 15, 2013-2020.

- O'dell, T. J. & Kandel, E. R. 1994. Low-frequency stimulation erases LTP through an NMDA receptor-mediated activation of protein phosphatases. *Learning & memory*, 1, 129-139.
- O'keefe, J. & Conway, D. 1978. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Experimental brain research*, 31, 573-590.
- O'keefe, J. & Dostrovsky, J. 1971. The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*.
- Oh, M. C., Derkach, V. A., Guire, E. S. & Soderling, T. R. 2006. Extrasynaptic membrane trafficking regulated by GluR1 serine 845 phosphorylation primes AMPA receptors for long-term potentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 752-758.
- Oh, M. M., Kuo, A. G., Wu, W. W., Sametsky, E. A. & Disterhoft, J. F. 2003. Watermaze learning enhances excitability of CA1 pyramidal neurons. *Journal of neurophysiology*, 90, 2171-2179.
- Olton, D. S. & Samuelson, R. J. 1976. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2, 97.
- Philpot, B. D., Cho, K. K. & Bear, M. F. 2007. Obligatory role of NR2A for metaplasticity in visual cortex. *Neuron*, 53, 495-502.
- Philpot, B. D., Espinosa, J. S. & Bear, M. F. 2003. Evidence for altered NMDA receptor function as a basis for metaplasticity in visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 23, 5583-5588.
- Pi, H. J., Otmakhov, N., Lemelin, D., De Koninck, P. & Lisman, J. 2010. Autonomous CaMKII can promote either long-term potentiation or long-term depression, depending on the state of T305/T306 phosphorylation. *Journal of Neuroscience*, 30, 8704-8709.
- Pinel, J. P. 2007. *Basics of biopsychology*, Pearson Allyn and Bacon.
- Platt, S. R. 2007. The role of glutamate in central nervous system health and disease—a review. *The Veterinary Journal*, 173, 278-286.
- Raisman, G., Cowan, W. & Powell, T. 1965. The extrinsic afferent, commissural and association fibres of the hippocampus. *Brain*, 88, 963-996.

- Raymond, C. R., Thompson, V. L., Tate, W. P. & Abraham, W. C. 2000. Metabotropic glutamate receptors trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*, 20, 969-976.
- Rush, A. M., Wu, J., Rowan, M. J. & Anwyl, R. 2002. Group I metabotropic glutamate receptor (mGluR)-dependent long-term depression mediated via p38 mitogen-activated protein kinase is inhibited by previous high-frequency stimulation and activation of mGluRs and protein kinase C in the rat dentate gyrus in vitro. *Journal of Neuroscience*, 22, 6121-6128.
- Saar, D., Grossman, Y. & Barkai, E. 1998. Reduced after-hyperpolarization in rat piriform cortex pyramidal neurons is associated with increased learning capability during operant conditioning. *European Journal of Neuroscience*, 10, 1518-1523.
- Sacchetti, B., Lorenzini, C. A., Baldi, E., Bucherelli, C., Roberto, M., Tassoni, G. & Brunelli, M. 2002. Time-dependent inhibition of hippocampal LTP in vitro following contextual fear conditioning in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 15, 143-150.
- Sajikumar, S. & Korte, M. 2011. Metaplasticity governs compartmentalization of synaptic tagging and capture through brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and protein kinase M ζ (PKM ζ). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 2551-2556.
- Sajikumar, S., Li, Q., Abraham, W. C. & Xiao, Z. C. 2009. Priming of short-term potentiation and synaptic tagging/capture mechanisms by ryanodine receptor activation in rat hippocampal CA1. *Learning & memory*, 16, 178-186.
- Saransaari, P. & Oja, S. S. 1997. Taurine release from the developing and ageing hippocampus: stimulation by agonists of ionotropic glutamate receptors. *Mechanisms of ageing and development*, 99, 219-232.
- Scharfman, H. E. 2011. *The dentate gyrus: a comprehensive guide to structure, function, and clinical implications*, Elsevier.
- Seel, N. M. 2012. *Assimilation theory of learning*. *Encyclopedia of the Sciences of Learning*. Springer.

- Sendrowski, K. & Sobaniec, W. 2013. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacological Reports*, 65, 555-565.
- Seol, G. H., Ziburkus, J., Huang, S., Song, L., Kim, I. T., Takamiya, K., Huganir, R. L., Lee, H.-K. & Kirkwood, A. 2007. Neuromodulators control the polarity of spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Neuron*, 55, 919-929.
- Seress, L., Ábrahám, H., Horváth, Z., Dóczy, T., Janszky, J., Klemm, J., Byrne, R. & Bakay, R. A. 2009. Survival of mossy cells of the hippocampal dentate gyrus in humans with mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of neurosurgery*, 111, 1237-1247.
- Shinoda, Y., Kamikubo, Y., Egashira, Y., Tominaga-Yoshino, K. & Ogura, A. 2005. Repetition of mGluR-dependent LTD causes slowly developing persistent reduction in synaptic strength accompanied by synapse elimination. *Brain research*, 1042, 99-107.
- Shouval, H. Z., Bear, M. F. & Cooper, L. N. 2002a. A unified model of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 10831-10836.
- Shouval, H. Z., Castellani, G. C., Blais, B. S., Yeung, L. C. & Cooper, L. N. 2002b. Converging evidence for a simplified biophysical model of synaptic plasticity. *Biological cybernetics*, 87, 383-391.
- Sloviter, R. S. 2005. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *Comptes rendus biologiques*, 328, 143-153.
- Snyder, J., Kee, N. & Wojtowicz, J. 2001. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *Journal of neurophysiology*, 85, 2423-2431.
- Sobczyk, A. & Svoboda, K. 2007. Activity-dependent plasticity of the NMDA-receptor fractional Ca^{2+} current. *Neuron*, 53, 17-24.
- Soderling, T. R. & Derkach, V. A. 2000. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends in neurosciences*, 23, 75-80.
- Stanton, P. K. 1995. Transient protein kinase C activation primes long-term depression and suppresses long-term potentiation of synaptic transmission in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92, 1724-1728.

- Steele, P. M. & Mauk, M. D. 1999. Inhibitory control of LTP and LTD: stability of synapse strength. *Journal of neurophysiology*, 81, 1559-1566.
- Steward, O. & Scoville, S. A. 1976. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 169, 347-370.
- Suzuki, M., Hagino, H., Nohara, S., Zhou, S.-Y., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Seto, H., Ono, T. & Kurachi, M. 2004. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex*, 15, 187-193.
- Takeo, S., Fukatsu, T., Miyake-Takagi, K., Takagi, N., Numura, M., Nagakura, A., Ando, T. & Tanonaka, K. 2003. Persistent effects of delayed treatment with nefiracetam on the water maze task in rats with sustained cerebral ischemia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304, 513-523.
- Tatu, L. & Vuillier, F. 2014. Structure and vascularization of the human hippocampus. *The Hippocampus in Clinical Neuroscience*. Karger Publishers.
- Tien, R. D., Felsberg, G. J. & Crain, B. 1992. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR. American journal of roentgenology*, 159, 1309-1313.
- Tremblay, M.-È., Lowery, R. L. & Majewska, A. K. 2010. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS biology*, 8, e1000527.
- Tulving, E., Kapur, S., Markowitsch, H. J., Craik, F., Habib, R. & Houle, S. 1994. Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 2012-2015.
- Wagner, J. & Alger, B. 1995. GABAergic and developmental influences on homosynaptic LTD and depotentiation in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 15, 1577-1586.
- Wang, H. & Wagner, J. J. 1999. Priming-induced shift in synaptic plasticity in the rat hippocampus. *Journal of neurophysiology*, 82, 2024-2028.
- Watt, A. J. & Desai, N. S. 2010. Homeostatic plasticity and STDP: keeping a neuron's cool in a fluctuating world. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 2, 5.

- Wen, H. T., Rhoton Jr, A. L., De Oliveira, E., Cardoso, A. C., Tedeschi, H., Baccanelli, M. & Marino Jr, R. 1999. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery*, 45, 549-592.
- Wexler, E. M. & Stanton, P. K. 1993. Priming of homosynaptic long-term depression in hippocampus by previous synaptic activity. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*.
- Williams, P. L. 1995. Gray's anatomy. Nervous system, 1240-1243.
- Wright, A. A. & Watkins, M. J. 1987. Animal learning and memory and their relation to human learning and memory. *Learning and motivation*, 18, 131-146.
- Wu, J., Rowan, M. & Anwyl, R. 2004. Synaptically stimulated induction of group I metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression and depotentiation is inhibited by prior activation of metabotropic glutamate receptors and protein kinase C. *Neuroscience*, 123, 507-514.
- Yang, Q., Liao, Z.-H., Xiao, Y.-X., Lin, Q.-S., Zhu, Y.-S. & Li, S.-T. 2011. Hippocampal synaptic metaplasticity requires the activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Brain research bulletin*, 84, 137-143.
- Yashiro, K. & Philpot, B. D. 2008. Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. *Neuropharmacology*, 55, 1081-1094.
- Yasuda, H., Barth, A. L., Stellwagen, D. & Malenka, R. C. 2003. A developmental switch in the signaling cascades for LTP induction. *Nature neuroscience*, 6, 15.
- Yeung, L. C., Shouval, H. Z., Blais, B. S. & Cooper, L. N. 2004. Synaptic homeostasis and input selectivity follow from a calcium-dependent plasticity model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 14943-14948.
- Yığıt, R. 2001. Kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi, 2.
- Ying, S.-W., Futter, M., Rosenblum, K., Webber, M. J., Hunt, S. P., Bliss, T. V. & Bramham, C. R. 2002. Brain-derived neurotrophic factor induces long-term potentiation in intact adult hippocampus: requirement for ERK activation

coupled to CREB and upregulation of Arc synthesis. *Journal of Neuroscience*, 22, 1532-1540.

Youssef, F. F., Addae, J. I., Mcrae, A. & Stone, T. W. 2001. Long-term potentiation protects rat hippocampal slices from the effects of acute hypoxia. *Brain research*, 907, 144-150.

Youssef, F. F., Addae, J. I. & Stone, T. W. 2006. NMDA-induced preconditioning attenuates synaptic plasticity in the rat hippocampus. *Brain research*, 1073, 183-189.

Zelcer, I., Cohen, H., Richter-Levin, G., Lebiosn, T., Grossberger, T. & Barkai, E. 2005. A cellular correlate of learning-induced metaplasticity in the hippocampus. *Cerebral Cortex*, 16, 460-468.

Zhang, L., Kirschstein, T., Sommersberg, B., Merkens, M., Manahan-Vaughan, D., Elgersma, Y. & Beck, H. 2005. Hippocampal synaptic metaplasticity requires inhibitory autophosphorylation of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II. *Journal of Neuroscience*, 25, 7697-7707.

Zhou, Y., Won, J., Karlsson, M. G., Zhou, M., Rogerson, T., Balaji, J., Neve, R., Poirazi, P. & Silva, A. J. 2009. CREB regulates excitability and the allocation of memory to subsets of neurons in the amygdala. *Nature neuroscience*, 12, 1438.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 14.02.2018

Toplantı Sayısı: 02

Karar No:18/023

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 14.02.2018 tarihinde
Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Serpil SARIOZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Nalan Hakime NOĞAY	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneyel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	KATILMADI
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'dan Prof. Dr. Nurcan DURSUN tarafından sunulan "Genç Sıçan Hipokampuslerinde 10 ve 5Hz'lik 'Priming Stimulation' Sonrası Yüksek Frekanslı (YFU) ve Düşük Frekanslı Uyarı (DFU) ile Gelişen Plastisitenin Karşılaştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 14.02.2018
Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA
İmza :

GENÇ SIÇAN HİPOKAMPUSLERİNDE 0.5 VE 5 Hz 'LİK PRİMİNG STİMÜLASYON SONRASI YÜKSEK FREKANSLI VE DÜŞÜK FREKANSLI UYARI İLE GELİŞEN PLASTİSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 5	% 4	% 1	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	norosirurji.dergisi.org İnternet Kaynağı	% 2
2	www.bilimist.com İnternet Kaynağı	% 1
3	www.yapay-zeka.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	BERKTAŞ, Fatih, KIROĞLU, Olcay and AKSU, Fazilet. "Antidepresan İlaçların Öğrenme ve Bellek Mekanizmas ına Etkileri", Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017. Yayın	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Ayşenur ÇİMEN
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum tarihi: 02.07.1994
Doğum Yeri: KAYSERİ/TÜRKİYE
Telefon: 05339239662
E-mail: cimenaysenur@gmail.com
Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri,
Fizyoloji Anabilim Dalı, 38039, Talas/Kayseri

EĞİTİM BİLGİLERİ

Orta öğretim: Develi Anadolu Lisesi (2008-2012)
Yüksek öğretim: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Kemal Demir Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü (2012-2016)
Yüksek lisans: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim
Dalı (2017-)

YABANCI DİL

İngilizce

AKADEMİK BİLGİLER

Uluslararası Kongrelerde Sunulan ve Kongre Kitapçığında Yayımlanan Makaleler (SCI veya SCI-E kapsamında taranan dergiler)

- 1.** Süer C., Yousef M., Delibaş S., Çimen A. "Yaşlı Sıçanlarda Hipertiroidi ve Selenyum Takviyesinin Uzun Dönemli Baskılanma Yanıtına Etkisi" 16. Ulusal Sinirbilim Kongresi 2018, İstanbul, Türkiye, 20-23 May, ss.157
- 2.** Süer C., Yousef M., Delibaş S., Çimen A. "Evaluation of selenium supplementation on long termdepression responses of hyperthyroid old rats" An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy, 2018
- 3.** Yousef M., Babur E., Delibaş S., Tan B., Çimen A., Dursun N., Süer C. "Adult-Onset Hypothyroidism Alters the Metaplastic Properties of Dentate Granule Cells by Decreasing Akt Phosphorylation" Journal of molecular neuroscience : MN, 2019
- 4.** Çimen A., Varol S., Dursun N., Süer C., Tan B. "Inhibition of long-term potentiation by low frequency stimulation in the perforant pathway – dentate gyrus synapses" Anatomy, Sayı 1, ss 54 (2019)