

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

**YAŞLI HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARDA ÖĞRENME
PERFORMANSININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Rabia KURT TOKPINAR**

**Danışmanlar
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül 2017
KAYSERİ**

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

**YAŞLI HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARDA
ÖĞRENME PERFORMANSININ KARŞILAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Rabia KURT TOKPINAR**

**Danışmanlar
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Birimi
tarafından TYL-2016-6549 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2017
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

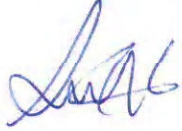
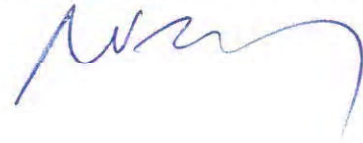
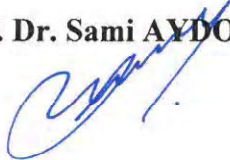
Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Rabia KURT TOKPINAR

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Yaşlı Hipertiroidili ve Hipotiroidili Sıçanlarda Öğrenme Performansının Karşılaştırılması” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan**Rabia KURT TOKPINAR****Danışman****Prof. Dr. Nurcan DURSUN****Anabilim Dalı Başkanı****Prof. Dr. Sami AYDOĞAN**

Prof. Dr. Nurcan DURSUN danışmanlığında **Rabia KURT TOKPINAR** tarafından hazırlanan “**Yaşlı Hipertiroidili ve Hipotiroidili Sıçanlarda Öğrenme Performansının Karşılaştırılması** ” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... / ... / 2017

JÜRİ

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

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

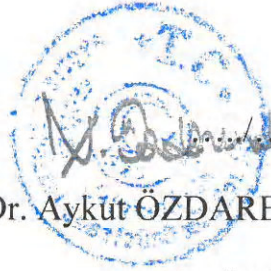
Üye : Yrd. Doç. Dr. Leyla ŞAHİN

(Mersin üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı)

İmza


ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun11.10.2017.....tarih ve.....808.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, her zaman destek olan, bilgi, deneyim ve iyi niyetini esirgemeyen, değerli zamanını ayıran, çok değerli hocam, danışmanım Sayın Prof. Dr. Nurcan DURSUN'na,

Bilimsel ve manevi desteği ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgi, destek, hoşgörü, sabır ve emeğini esirgemeyen, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cem SÜER'e, yardımını ve desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşım Yeliz BAYR 'a Burak TAN 'a ve tüm asistan arkadaşlarıma, yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ, ve Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e ve hayatım boyunca bana destek olan eşim Adem TOKPINAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

YAŞLI HİPERTİROİDİLİ VE HİPOTİROİDİLİ SIÇANLARDA ÖĞRENME PERFORMANSININ KARŞILAŞTIRILMASI

Rabia KURT TOKPINAR
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2017
Danışmanlar: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ÖZET

Tiroit hormon dengesi bozulan yetişkin sıçanlarda yapılan çalışmalarımızda, öğrenme ve bellek davranışında bozulma; uzun dönemli güçlenmede(UDG) zayıflama ve uzun dönemli baskılanmada (UDB) güçlenmenin olduğu gösterilmiştir. Yaşlanma da, özellikle hipokampus bağımlı uzamsal bellekte olmak üzere öğrenme ve bellek bozuklukları ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı yaşlanma ile birlikte tiroit hormon bozukluklarında öğrenme ve bellek fonksiyon bozukluğunu değerlendirmektir.

10 aylık wistar erkek sıçanlardan (n:45) 13'üne 2 ay süre ile 6-*n*-propyl thiouracil (PTU) verilerek hipotiroid, aynı süre 16'sına intraperiteneal tiroksin (T4) verilerek hipertiroid, 16'sı ötiroid olarak yaşlandırılmıştır. Sıçanların öğrenme ve bellek performansları Morris su tankı testi ile değerlendirilmiş, test esnasındaki davranışları NOLDUS izleme sistemi ile kaydedilmiştir. Kayıt verilerinden grupların yüzme hızı (cm/sn), katedilen mesafe (cm), kaçış süresi (sn), platforma olan uzaklık (cm), hedef kadranda bulunma oranı (%) değerlendirilmiştir. Sıçanların ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid durumları plazma sT3, sT4 ölçümleri ile kanıtlanmıştır. İstatistiksel analizi, günler arası karşılaştırmada tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi ile yapılmıştır.

Plazma sT3 ve sT4 değerleri hipotiroidi grubunda ötiroidlerden anlamlı derecede azalmış, hipertiroidigrupda ise anlamlı derecede artmıştır ($p<0.05$). Yaşlı hipotiroidililer yaşlı ötiroidili ve hipertiroidili sıçanlara göre platformu bulmak için daha fazla yüzmüşlerdir ($p<0.001$). Grupların platforma uzaklık, kaçış süreleri arasında gün farklılıkları istatistiksel açıdan önemli olmasına rağmen gün grup ilişkisi istatistiksel anlamda farklı bulunmamıştır. Hafıza performansı için sıçanların hedef kadranda bulunma oranları değerlendirilmiş, hipertiroidi ve hipotiroidili gruplar ötiroidi gruptan hedef kadranda daha az süre bulunmuştur, yani tiroit durumu hafıza fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemiştir ($p<0.001$).

Bu çalışma, yaşlı ötiroid, hipotiroid, hipertiroid grup sıçanların öğrenme performansları arasında farklılıkların olduğunu, bu farklılıkların grupların yüzme hızlarındaki farklılıklardan kaynaklandığını, hem hipotiroid hem de hipertiroid durumunun hafıza performansını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Öğrenme - bellek, Morris su testi, yaşlanma, ötiroid-hipotiroid-hipertiroid.

COMPENING OF LEARNING PERFORMANCE IN AGED RATS WITH HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM

Rabia KURT TOKPINAR

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis, September 2017

Supervisors: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

In our study on adult rats with impaired thyroid hormone balance, it was shown that there is disruption in learning and memory behaviors with attenuated long-term potentiation (LTP) and enhanced long-term depression (LTD). Aging is closely related to learning and memory disorders, particularly hippocampus-related spatial memory. The aim of this study was to assess learning and memory dysfunction in aging together with thyroid hormone disorders.

This study was conducted on 10-months old, male Wistar rats (n=45). Of these, 16 rats were aged as euthyroid while 13 rats were aged as hypothyroid by giving 6-n-propylthiouracil (PTU) and 16 rats as hyperthyroid by giving thyroxin (T4) via intraperitoneal route for 2 months. Learning and memory functions were assessed by using Morris water maze test and behaviors of rats during test were recorded by NOLDUS tracking system. In all groups, swim speed (cm/sn), path length (cm %), escape time (seconds), distance to platform (cm) and percent time in the target quadrant were assessed by using tracking data. In all rats, euthyroid, hypothyroid or hyperthyroid state was confirmed by plasma fT3 and fT4 measurements. Statistical analysis was performed by using ANOVA test for repeated measurements over days.

Plasma fT3 and fT4 values were significantly lower in hypothyroid rats while significantly higher in hyperthyroid rats when compared to euthyroid rats ($p<0.05$). Elder hypothyroid rats swam more to find platform when compared to elder euthyroid or hyperthyroid rats ($p<0.001$). Although there was significant difference in distance to platform and escape time between groups, no significant difference was found in day-group relationship. For memory performance, percent time in the target quadrant was

assessed. Percent time in the target quadrant was found to be lower in hyperthyroid and hypothyroid rats than euthyroid rats, indicating adverse effect of thyroid status on memory function ($p < 0.001$).

This study showed that there are differences in learning performance among elder hypothyroid, hyperthyroid and euthyroid rats; that the differences result from variation in swim speed; and that both hypothyroid and hyperthyroid states significantly impair memory performance.

Keywords: Learning-memory, Morris water maze test, aging, euthyroid-hypothyroid-hyperthyroid

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1 HİPOKAMPÜSÜN TOPOGRAFİK FARKLILAŞMASI VE NÖROGENEZ	3
2. 1. 1 Hipokampus Hücre Mimarisinin Sterolojik Olarak Belirlenmesi ..	4
2. 1. 2 Hipokampal nörojenez topografisi	5
2. 1. 3 Hipokampal nörojenezde yaşla ilişkili değişiklikler	9
2. 1. 4 Oligodendrogenesis ve beyin homeostazı.....	11
2. 1. 5 Oligodendrojenezde yaşla ilişkili değişiklikler	13
2.2 HİPOKAMPAL FONKSİYON	15
2.2.1 Hipokampal Davranış Testleri	15
2.2.2 Sinaptik Plastisite ve Kognisyon.....	16
2.2.3 Yaşlanan Hipokampüsteki Değişiklikler	17
2.2.4 Yaşlanma ve Epigenetik	26
2.2.5 Yaşlanma ve Alzheimer Hastalığı: Ortak Yolaklar.....	28

3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1.DENEY HAYVANLARI ve GRUPLANDIRMA.....	33
3.2. MORRİS SU TANKI TESTİ UYGULAMASI	33
3.3. PLAZMA T4 VE T3 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ.....	37
3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	37
4. BULGULAR	38
4.1. TİROİT HORMON DEĞERLERİ.....	38
4.2 MORRİS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI	40
4.2.1 Yüzme hızı	40
4.2.2.Kat edilen mesafe	42
4.2.3 Kaçış süresi	44
4.2.4.Platforma olan uzaklık.....	45
4.2.5 Sıçanların hedef kadranda bulunma oranı (probe)	47
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6.KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

CA :	Cornu Ammonis
UDG :	Uzun dönemli güçlenme
UDB:	Uzun dönemli baskılanma
DG :	Dentat girus
ND:	Nümerik yoğunluğunluk
CR:	Kalretinin,
CB:	Calbindin
GFAP:	Glial fibriller asidik protein
BLBP:	Beyin lipid bağlayıcı protein
DCX:	Dublekortin
PCNA:	Proliferasyon hücre nükleer antijeni
NSC:	Nöral kök hücre
BrdU:	Bromodeoksiuridin
OLs:	Oligodendrositler
OPC:	Oligodendrosit öncülü hücreler
ACSF:	Düşük kalsiyumlu yapay BOS
mGluR'ler:	Metabotropik glutamat reseptörleri
VDCC:	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı
PKC:	Protein kinaz C
ERK:	Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz
MAPK:	Mitojenle aktive olan protein kinazlar
CREB:	cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
eIF4F:	Ökaryotik başlatma faktörü 4F kompleksi
DHPG:	Dihidroksi fenilglisin

CREB:	Transkripsiyon faktörü
IEG:	Çok erken genler
AD:	Alzheimer Hastalığı
NFT:	Nörofibriler düğümler
APP:	Amiloid öncül proteini
LTP:	Uzun dönem potensizasyon
LTD:	Uzun dönem depresyondur
NMDA:	N-metil D-aspartat
EPSP:	Eksitator postsinaptik potansiyel

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.	Grupların t4 değerleri	39
Tablo 4.2.	Grupların t3 değerleri	39
Tablo 4.3.	Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$) ...	42
Tablo 4.4.	Gruplar için öğrenme periyodundaki her bir günde her bir trialde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$)	43
Tablo 4.5.	Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).....	44
Tablo 4.6.	Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıkdeğişimi (değerler ortalama ±46Standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).....	46
Tablo 4.7.	Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)’si cinsinden değerleri (değerlerin ortalaması ± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kemirgen hipokampusünün topografisi ve endojen nörojenez markerler.	8
Şekil 2.2. Yaşlanma ve Hipokampal Sinyal Yolları.....	20
Şekil 2.3 . APP İşleme ve AD Yaşlanma Yolları.....	24
Şekil 2.5 . IGF-1R Sinyalizasyonu. IGF1R sinyal yolunun şematik görünümü. Açıklama metin içerisinde dir).....	32
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.....	35
Şekil 4.1. Grup plazma (ng/dl) sT4değerleri b; ötiroidiye göre ($p<0,05$) Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi($p<0,05$)	38
Şekil 4.2. Grup plazma (pg/Ml) sT3değerleri(b; ötiroidiye göre $p<0,05$)Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi($p<0,05$)	39
Şekil 4.3. Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).....	40
Şekil 4.4. Gruplar için öğrenme periyodundaki her bir günde her bir trialde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).	42
Şekil 4.5. Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).	44
Şekil 4.6. Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıkdeğişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).	45
Şekil 4.7. Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)’si cinsinden değerleri (değerlerin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$) b:ötiroidi grubuna göre.....	47
Resim 2.1. Endojen tümör markerleri kullanarak hücre tiplerinin belirlenmesi.	9
Resim 2.2. Hücre içi etiketleme ve moleküler markerleri kullanarak OPC’ler ve OP’lerin tanımlanması.....	13
Resim 3.1. Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz Morris Su Tankı	34
Resim 3.2. Morris Su Tankının günlere göre uygulama şeması (oklar her günün ilk atış yapılan kadrantını göstermiştir).	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipokampus duygu, davranış, motivasyon, hafıza ve koku gibi bir dizi fonksiyonda rol alan, birbiri ile bağlantılı bir dizi yapıdan oluşan limbik sistemin bir parçasıdır. İnsanlarda, medyal temporal lobda yer alırken kemirgenlerde neokorteksin hemen altında bulunur. CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört Cornu Ammonis (CA) alanından oluşur (1). Literatürde hipokampus sıklıkla subikulum ve dentatgirus ile ilişkilendirilir; bu üç yapı hipokampal formasyon olarak adlandırılır. Hipokampal formasyon içinde 3 büyük nöral yolak bilgiyi işler; perforan yolak entorhinal korteksten dentat girus, CA3 ve CA1 alanlarında uzanır; yosunsu lif yolağı dentat girustan CA3 bölgesine uzanır; Schaffer kollateral yolağı CA3 bölgesinden CA1 bölgesine uzanır (2, 3). Hipokampal çıktı da CA1 bölgesinden entorhinal kortekse geri gönderilir ve bir aksonal döngü oluşturur (4). Son anatomik yolak izleme çalışmaları birden çok işleme ve geri bildirim devresi ile birlikte hipokampus ve hipokampal formasyon içinde kompleks bağlantılar ortaya çıkarmıştır (2, 3).

Bellek araştırmalarında hipokampus ön plana çıkmıştır. Entorhinal kortekse bağlayan kompleks devrelerin tanımlanması, hipokampus bağımlı uzun dönem potensizasyonun özelliklerinin belirlenmesi ve daha yakın zamanda yer hücreleri, baş yönü hücreleri ve koordinat hücrelerinin saptanması, bu yapının bellek oluşumundaki rolünü sağlamlaştırmıştır (2, 5, 6). Daha önemlisi, entorhinal korteks post-subikulum ve retrosplenial korteks gibi uzamsal işleme alanlarından ve perirhinal korteks gibi üst yapı alanlarından girdiler alır (2, 5- 8). Bu yüzden, farklı olaylardan meydana gelen anıların oluşumu, depolanması ve geri çağırılması ile ilişkili temel aktiviteleri gerçekleştirmenin yanı sıra hipokampus bellek girdilerinin duysal, duygusal ve kognitif bileşenlerini entegre eder (2, 5-8).

Son çalışmalar yaşlı insanlardaki bilişsel azalmanın altında bireyin yaşamı boyunca nöralplastisitenin ilerleyici bir şekilde azalmasının yatabileceğine işaret etmektedir (9). Çok sayıda veri hipokampustaki erişkin yaşama kadar gelen granül hücrelerin sayısının yaşlanma sırasında radikal bir biçimde azaldığını gösterir (10). Yetişkin nöroeneziste

yaşla birlikte azalmanın yaşlanma sırasında bilişsel sürecin zayıflamasında rol oynadığı öne sürülmektedir (11). Oligodentrogenesisde yaşlanmadan etkilenir ve yaşlanma sırasında beyaz cevherde gözlenen lezyonlar bilişsel bozukluğun temel nedenlerinden biri olarak düşünülür (12).

Demansla karakterli pek çok hastalıkta, defektli sinaptik plastisitenin rolü vurgulanmaktadır. Vakaların çoğunda, bilişsel bozulmanın kesin nedeni bilinemez ve bu bilişsel kayıplar, ölüme kadar götürebilen patolojilere neden olur. Bu hastalıklarda hipokampus en önemli beyin bölgelerinden biridir ve demansa neden olan veya bu nedeni tetikleyen faktörler yaygın araştırmaların konusudur. Önceki projelerimizden elde edilen bulgular, normal tiroit hormon düzeylerinin sinaptik plastisitenin göstergeleri olan UDG ve UDB yanıtları arasındaki dengenin oluşmasında rol oynayabileceğini göstermektedir. Hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında azalmış UDG yanıtları ve stabil UDB yanıtları gözlenmiş ve bu bulgular, intrahipokampal tiroksin uygulanması ile teyit edilmiştir. Ayrıca, distiroidi durumunda gözlenen bozulmuş UDG/UDB dengesinden MAPK yolağının sorumlu olabileceği de değerlendirilmiştir. Bu projenin amacı, yaşlanma-hipertiroidi ve yaşlanma-hipotiroidi durumunun sıçan hipokampus'lerinde fizyolojik sınırlar içinde işlemeyen bir sinaptik plastisite sürecine neden olarak, alzheimer hastalığı gibi demansa neden olan hastalıkların temel patolojiyi tetikleyebileceğini gösterecek bulguları elde etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HİPOKAMPÜSÜN TOPOGRAFİK FARKLILAŞMASI VE NÖROGENEZ

Kemirgen hipokampüsü bazal ön beyinin septal çekirdeğinden amigdal bölgeye dek 'C' şeklide uzanır. Daha önemlisi, hipokampüsün yapı ve fonksiyonu longitudinal ve transvers eksenleri boyunca bölünmüştür. 1970'li yılların başlarında, Anderson ve arkadaşları hipokampal oluşumun temel eksitator yolağının lamellar biçimde transvers uzantılar boyunca organize olduğunu gösterdi. Uzun zamandır entorinal korteksten dentat girus (DG) aracılığı ile CA3 ila CA1 alanına giden trisinaptik devrenin hipokampüsteki makro bilgi işleme yolu olduğu varsayılmaktadır. Transvers eksen boyunca hipokampüsün fonksiyonel farklılaşması iyi bilinmektedir; Dentat girus kalıp ayırımında rol oynar; CA1 alanı girdinin entegrasyonunda önemlidir ve CA3 alanı kalıbın tamamlanmasında önemlidir (13). Kemirgen hipokampüsünün primatların anteroposterior ekseninin analogu olan longitudinal eksen dorsoventral (veya septotemporal) eksen olarak adlandırılır. Kemirgen hipokampüsünün dorsoventral eksen boyunca anatomik farklılaşması 1970 yılından beri bildirilmektedir (14). Dorsal dentat girus hem lateral hem de medyal entorhinal korteksten afferentler alırken, ventral dentat girus ise medyal entorhinal korteksten uzantılar alır (15). Dorsal hipokampüsten retrosplenial kortekse ve mammillar komplekse gönderilen büyük uzantılar vardır (16, 17). Ventral hipokampus ile amigdal, hipotalamus, nükleus accumbens ve medyal prefrontal korteks, arasında yakın bağlantılar vardır. Bir dizi kantitatif anatomik çalışmada, C57BL/6J fare hipokampüsünde kimyasal olarak tanımlanmış 8 GABAerjik nöron alt tipinin nümerik yoğunluğunda (ND) çeşitli dorsoventral farklılıklar bildirilmiştir (13). Kısaca, GABAerjik nöronların nümerik yoğunluğu genellikle ventral bölgede dorsal bölgedekinden daha yüksekti. Kalretinin (CR), calbindin D28K (CB), somatostatin, kolesistokinin, vazoaktif intestinal peptid ve nitrik oksit sentaz tarafından işaretlenen GABAerjik nöronlarda anlamlı dorsoventral farklılıklar görülmüştür. Aynı zamanda, C57BL/6J farelerin hipokampüsünde

glutamaterjik nöronların nümerik yoğunluktaki dorsoventral farklılıkları incelenmiştir (18). CA1 alanında, piramidal nöronların nümerik yoğunluk (ND) dorsal bölgede ventral bölgedekinden yaklaşık 3 kat fazla bulunmuştur. CA3 alanında piramidal nöronların nümerik yoğunlukta anlamlı dorsoventral farklılıklar bulunmamıştır. Dentat girusta granül hücre nümerik yoğunluğu dorsal bölgede ventral bölgeden anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu sonuçlar çeşitli hipokampal fonksiyonların altında yatan ayrı nöral devrelerin açıklayıcı mekanizmaları için gerekli anatomik temeli sağlar.

Ayrıca, hipokampusün longitudinal ekseni boyunca fonksiyonel olarak farklılaştığı da gösterilmiştir. Örneğin, dorsal hipokampüsteki yaralanmalar uzamsal öğrenmeyi bozarken ventral hipokampus lezyonlar anksiyete ile ilişkili davranışı etkiler ve uzamsal öğrenme üzerinde hiç etkisi yoktur. Dorsal ve ventral hipokampusde eksprese edilen genler, sırasıyla bilişsel bilgi işleme ve duygusal davranışlarda rol oynayan beyin bölgeleri ile ilişkilidir (19). Birlikte, dorsal hipokampus kognisyon ve bellekte öncelikli role sahiptir ve ventral hipokampus duyguyu düzenler. Ek olarak, hipokampus farklılaşması evrimsel olarak kemirgenlerde, maymunlar ve insanlarda korunmuştur (13).

2. 1. 1 Hipokampus Hücre Mimarisinin Sterolojik Olarak Belirlenmesi

1998 yılından beri, eğilim oluşturmayan sterolojik bir örneklem yöntemi olan optik disektör kullanarak fare hipokampuslerindeki çeşitli nöronlar ve glial hücrelerin nümerik yoğunluğunu bildirmektedir. Aslında stereoloji terimi iki boyutlu kesitlere dayanarak, yapıların üç boyutlu yorumlanmasını sağlayan bir dizi yöntemi tanımlamak için kullanıldı. Daha önce belirtildiği üzere, konvansiyonel yaklaşımın temel problemi nesnelerin etkinliğinin şekilleri boyutları ve uzamsal yönelimleri ile ilişkili olmasıdır. Örneğin büyük objeler küçük objelerden daha sık sayılır ve bu tür örnekleme eğilimleri genellikle düzeltilemez. Bununla birlikte, optik disektör kullanılması nesnelerin boyut, şekil ve uzamsal yönelimlerindeki farklardan etkilenmeksizin doğru örneklem alınmasına imkan verir (13).

Nümerik yoğunluk (ND) doku büzülmesinden etkilendiği için yazılarımızda gösterilen tüm nümerik yoğunluk verileri immün işlemlerden önce ve sonra örnek hacimleri hesaplanarak dikkatlice düzeltildi (13).

Sinaps ve nöronların nümerik yoğunluğunun hesaplanmasının gelişim, yaşlanma, travma, stres ve benzerleri ile ilişkili farklılıkların incelenmesinde bir fark

yaratmayacağı tekrarlayan şekilde vurgulanmıştır. Bunun nedeni nümerik yoğunluğun bu tür olaylara sıklıkla eşlik eden potansiyel hacim değişikliklerinden etkilenmesidir. Bu tür durumlarda nümerik yoğunluk yerine yapısal antitelerin toplam sayısının hesaplanması önerilir. Bununla birlikte, çalışmalarımızın amacı hipokampüsün hücre mimarisindeki dorsoventral ve transvers farklılıkları incelemek olup, bu amaç hipokampüsteki çeşitli hücre tiplerinin toplam sayısından çıkarılmaz. Bu yüzden, nöron ve glia nümerik yoğunluklarının hesaplanmasının anlamlı sonuçlar verdiğini düşünüyoruz.

Nöron bilimi alanında 300-400 mm kalınlığındaki transvers hipokampal kesitler sıklıkla fizyolojik veriler elde etmek için kullanılır çünkü hipokampüsün normal lamellar organizasyonunu bir dereceye kadar koruduğu düşünülmektedir. Hipokampal kesitleri kullanan modern multidisipliner çalışmaların yorumuna yardımcı olmak için 300 mm kalınlığındaki hipokampal kesitteki GABAerjik ve glutamaterjik nöronların sayısı hesaplanmıştır. Beynin büzülme, hipertrofi, transformasyongibi yaşla ilişkili anatomik değişiklikleri gerçek hipokampal kesitlerde bir derece yansıtılabilir (20). Böylece hipokampüs kesitindeki hücre sayılarının nörojenez ve oligodendojenezde yaşla ilişkili değişimlerin incelenmesinde yardımcı olacağı varsayılır (13).

2. 1. 2 Hipokampal nörojenez topografisi

Yetişkin yaşam boyunca dentat girus subgranüler bölgede yeni granül hücrelerinin üretimi devam eder (21-23). Son yıllardaki çalışmalar yetişkin yaşama taşınan granül hücrelerin çeşitli hipokampal fonksiyonlara katkı sağladığı gösterilmiştir (24). Hücre proliferasyonunun inhibisyonu hipokampüs bağımlı uzamsal bellek görevlerinin öğrenilmesini bozar (25). Ayrıca dentat girustaki granül hücrelerinin artma ve azalması uzamsal öğrenme ve belleği etkiler (26-29). Yeni granüler hücrelerin üretiminde deneyimle indüklenen değişimler hipokampüsün öngörülen çevreye daha iyi uymasını sağlayabilir (30).

Hipokampal nörogenezisin analizinde kullanılan çeşitli endojen moleküler markerler vardır (Resim 2. 1 A). Örneğin; cinsiyet belirleyici bölge Y- kutu 2 (Sox2), glial fibriller asidik protein (GFAP), beyin lipid bağlayıcı protein (BLBP), dublekortin (DCX), kalratinin (CR), proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA), Ki-67 ve CB. Sox2 insanlar ve diğer memelilerde kendini yenileme ve plöripotent özellikte rol oynayan anahtar transkripsiyon faktörüdür ve primer progenitörleri ve erişkin beyindeki bir

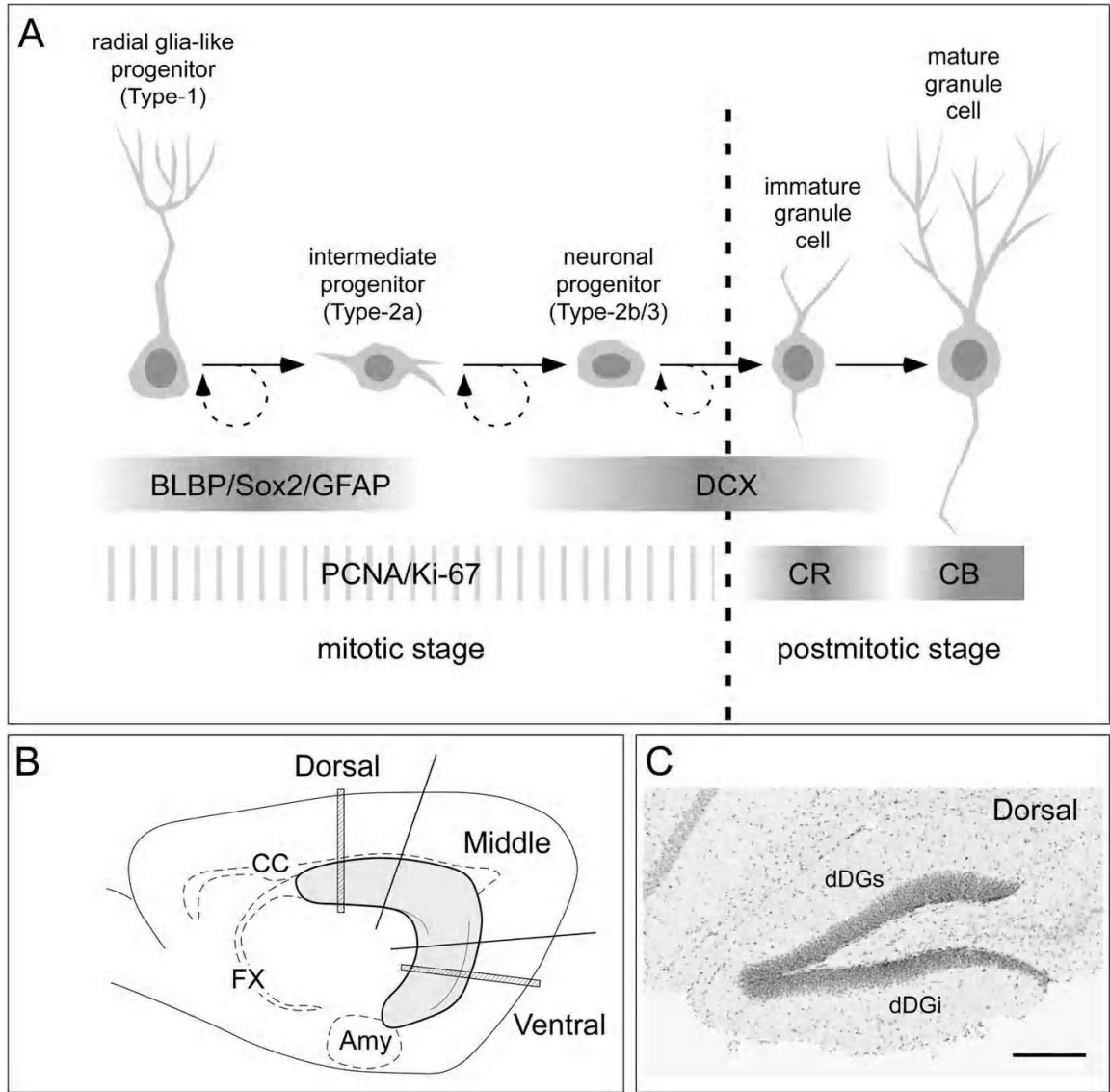
astrosit fraksiyonunu etiketler (31). Glial fibriller asidik proteini (GFAP), astrositler ve birincil progenitörde eksprese edilir. Beyin lipid bağlayıcı protein (BLBP) yağ asidi bağlayıcı protein ailesine aittir ve radyal glia-benzeri progenitörler ve nöral kök hücreler (NSC) gibi ara progenitörlerde eksprese edilir. Duplekörtin (DCX) hem çoğalmayan nöronal progenitörleri hem de immatür granül hücreleri (örneğin nöral hücre grubu) işaretleyen bir mikro-tübül ilişkili fosfoproteindir (32-35). Kalratinin (CR) E-helix-loop-F-helix-hand kalsiyum bağlayıcı protein ailesine aittir ve matür granül hücre markerı olan kalbidini (CB) edinmelerinden önce immatür granül hücrelerinde geçici olarak eksprese edilir (36,37). Proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA) (65) ve Ki-67 bölünen hücrelerde eksprese edilir. Bu özellikli markerlerin kullanımı hücre tiplerinin etkin bir şekilde ayırt edilmesine imkân verir (39, 40).

Önceki raporlarda erişkin nörojenezinde topografik farklılıkların varlığına işaret edilmiştir. Örneğin, 7 günlük bromodeoksiuridin (BrdU) pozitif yeni granül hücrelerinin sayısı erkek gerbillerde dorsal dentat girusda ventral dentat girusdan daha yüksektir (41). Benzer şekilde 14 günlük bromodeoksiuridin (BrdU) pozitif yeni granül hücrelerin sayısı C57BL/6J tipi erkek farelerde ventral DG'de dorsal DG'den daha yüksektir (42). 14 günlük bromodeoksiuridin pozitif yeni granül hücrelerinin sayısı Long-Evans farelerde dorsal dentat girusda ventral dentat girusdan yüksektir. Genç C57BL/6J farelerdeki dentat girusun longitudinal (dorsale karşılık ventral) ve transvers (suprapiramidale karşılık infrapiramidal) eksenleri boyunca endojen nörojenez markerler kullanarak erişkin nörojenezinde topografik farklılıklar saptanmıştır (Resim 2. 1 B ve C). Yukarıdaki çalışmalarla uyumlu biçimde, genç C57BL/6J farelerde (DCX)+ NCLS ve BLBP+ NSC'lerin numerik yoğunluğunun dorsal dentat girusda ventral dentat girusa kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgular erişkin nörojenezinin dorsal hipokampüste ventral hipokampüsten daha aktif olabileceğine işaret eder. Yeni granül hücrelerin öğrenme ve belleğin bazı yönlerine katkısı düşünüldüğünde erişkin nörojenez aktivitesindeki dorsoventral farklılıklar longitudinal eksen boyunca hipokampüsün fonksiyonel farklılaşmasını düşündürür (43,44) (Resim 2. 1).

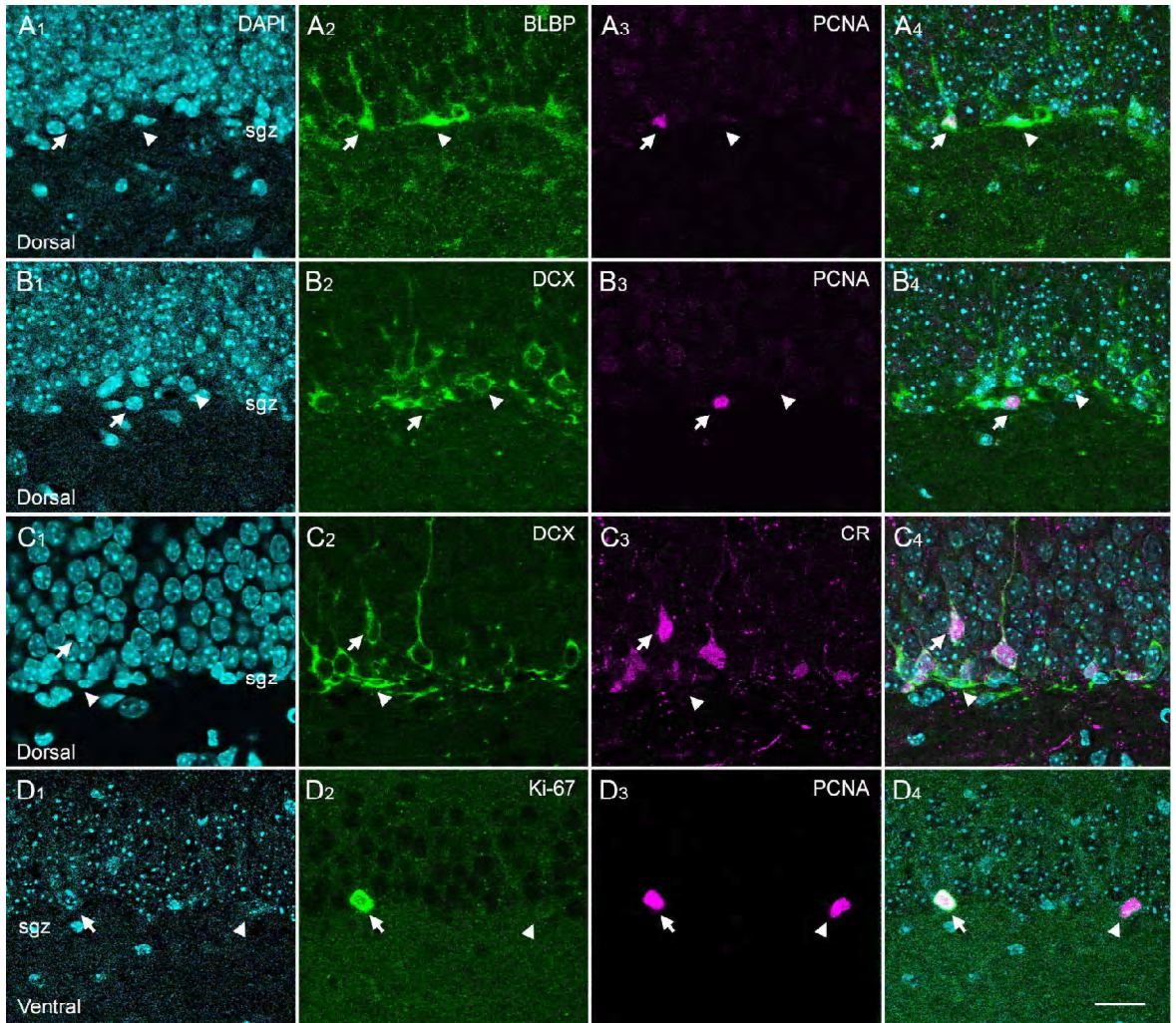
Görece az sayıdaki çalışma dentat girusun transvers farklılaşmasını araştırmış olmakla birlikte çeşitli bulgular yaprakları arası farklılıklara işaret eder. Sprague-Dawley farelerde dentat girusun suprapiramidal yaprağından çıkan yosun benzeri lifler CA3

bölgesinin stratum lucidumunun distal kısmına ulaşmak için stratum radiatumu geçerken dentat girusun (DG) infrapiramidal yaprağından çıkan lifler hilus boyunca yol alır ve CA3 bölgesini innerve eder (45). Spragu-Dawley farelerde 15 günlük bromodeoksiuridin (BrdU) pozitif granül hücrelerinin sayısı suprapiramidal yaprakta infrapiramidal yaprakta daha yüksektir (46). Ayrıca C57BL/6J farelerde dublekortin DCX+NLS'lerin numerik yoğunluğunun suprapiramidal yaprakta infrapiramidal yaprakta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (47). Erişkin nörojenezindeki bu bölgeler arası fark proliferasyonu inhibe eden menenjiyal retinoik asidin asimetrik konsantrasyonu ile ilişkili olabilir (48).

344 Fisher faresinde çok erken gen ekspresyonu ile ölçülen erişkin üretimli nöronların fonksiyonel aktivasyonu dentat girusun (DG) infrapiramidal yaprağına kıyasla suprapiramidal yaprakta daha belirgin bulunmuştur (49). Aşına içeriğe maruz bırakıldıktan sonra çeşitli içeriklerde eğitilen C57BL/6J farelerde dublokortin (DCX) ekspresyonu infrapiramidal yaprağına kıyasla suprapiramidal yaprakta daha yüksek bulunmuştur (50). Erişkin nörojenez C57BL/ 6J X 129X1/SvJ farelerin infrapiramidal yaprağına kıyasla suprapiramidal yaprağında daha fazla teşvik edilir (51). Bu bulgular hem bazal hem de indüklenmiş erişkin nörojenezinin DG'nin infrapiramidal yaprağına kıyasla suprapiramidal yaprağında daha belirgin olduğuna işaret eder. DG'de erişkin nörojenezinin transvers farklılaşmasının fonksiyonel sonuçlarının tam olarak anlaşılması için gelecekteki çalışmalara gereksinim vardır.



Şekil 2.1. Kemirgen hipokampusünün topografisi ve endojen nörojenez markerleri. A) Hipkampüste erişkin nörojenezin endojen markerleri. Beyin lipid bağlayıcı protein (BLBP), cinsiyet belirleyici bölge Y-kutu (Sox2) ve glial fibriller asidik protein (GFAP) radyal gliabenzeri progenitörlerde ve ara progenitörlerde eksprese edilir. Duplekortin (DCX) hem nöronal progenitör hem de immatür granül hücrelerde görülür. Calretinin (CR) ve kalbindin D28K (CB) sırasıyla immatür ve matür granül hücrelerde eksprese edilir. Proliferasyon hücre nükleer antijen (PCNA) ve Ki-67 bölünen hücrelerin markeridir. B) hipokampus (taralı) longitudinal eksene göre dorsal, orta ve ventral parçalara ayrılabilir. C) Dorsal dentat girusun (DG) 4'-6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) ile boyanmış ters görüntüsü. C'deki ölçek 200 Mm. Amy: amigdal, CC: korpus kallozum, dDGI: dorsal DG'de infrapiramidal yaprak; dDGs: dorsal DG'de suprapiramidal yaprak; FX: forniks (13) .



Resim 2. 1 Endojen tümör markerleri kullanarak hücre tiplerinin belirlenmesi. A) dorsal DG'un suprapiramidal yağrağında DAPI (A1) ve BLBP'ye (A2) ve PCNA'ya (A3) karşı antikorlar ile üçlü işaretleme. Oklar subgranüler bölgede PCNA ve BLBP eksprese eden gliabenzeri bölünen hücreleri gösterir ve ok başları BLBP+/PCNA- hücreleri gösterir. B) dorsal DG'nin suprapiramidal yağrağında DAPI (B1) ve DCX (B2) ve PCNA'ya (B3) karşı antikorlar ile üçlü işaretleme. Oklar DCX ve PCNA eksprese eden, bölünen nöral progenitör hücreleri gösterir ve ok başları DCX+/PCNA- hücreleri gösterir. C) dorsal DG'nin suprapiramidal yağrağında DAPI (C1) ve DCX (C2) Ve CR'ye (C3) karşı antikorlar ile üçlü işaretleme. Oklar DCX ve CR eksprese eden post-mitotik immatür granül hücreyi işaret eder. Ok başları DCX eksprese eden nöral progenitörü işaret eder. D) ventral DG'nin suprapiramidal yağrağında DAPI (D1) ve Ki-67 (D2) Ve PCNA'ya (D3) karşı antikorlar ile üçlü işaretleme. Oklar Ki-67 ve PCNA pozitif bölünen hücreleri ve ok başları PCNA pozitif ama Ki-67 negatif bölünen hücreleri gösterir (13).

2. 1. 3 Hipokampal nörojenezde yaşla ilişkili değişiklikler

Hipokampal nörojenezin yaşlanma sırasında radikal bir biçimde azaldığını gösteren çok sayıda veri vardır (52, 53). Yeni granül hücrelerinin üretimindeki yaşla ilişkili azalma sadece proliferasyon hızında azalmaya neden olmaz aynı zamanda progenitörlerin toplam sayısında da azalmaya yol açar (54). Benzer şekilde nöral kök hücrelerin

bromodeoksiuridin (BrdU) ile tanımlanan proliferasyon hızı yaşlı Sprague-Dawley farelerinde azalmıştı (55). Benzer şekilde yaşlı Fischer 344 farelerinde proliferatif markerler kullanılarak yapılan Sox2 hücre analizinde nöral kök hücreler (NSC) inaktivasyonu artış düşündürür (56). Ayrıca yaşlı Long-Evans farelerinde nöral kök hücre kaybı ile nörojenezde azalma gösterildi (57). Yaşlı Cynomolgus maymunlarında nöral kök hücrelerde azalma gösterildi (58). Öte yandan, yeni bir çalışmada yaşlanma ile hipokampal nörojenezdeki azalmanın insanlarda farelere kıyasla daha düşük olduğu bildirildi (59). İnsan hayatında yaşamı boyunca nörojenezis yaşlanma ile 4 kat fazla azalırken, C57BL/6 farelerinde 2 aydan 9 aya kadar 10 kat azaldığı görüntülendi (60). Ayrıca yetişkin insanlarda granül hücrelerinde günlük % 0,004 değişme olurken, 2 aylık farelerde % 0,03 ile %0,06 arasında değişme olduğu belirlenmiştir (61), bu bulgu erişkin hipokampal nörojenezin büyüklüğünün orta yaşlı farelerde ve insanlarda kıyaslanabilir özellikte olduğunu gösterir (62).

Majör depresyon ve demans yaşlılarda yaygın görülen psikolojik durumlardır ve sıklıkla aynı anda oluşur. Bu iki durumun klinik durum karmaşık bir ilişkiye sahiptir ve birlikte oluşmalarının altında yatan neden büyük oranda belirsizdir. Birçok çalışma hipotezide depresif bozukluğun demans gelişim için risk faktörü olduğu varsayımında bulunmuştur ve depresyonun demansın erken prodromal faz olduğu ileri sürülmüştür (13).

Wistar farelerinde kronik hafif strese maruziyet dorsal hipokampusta değil ama ventral hipokampusta nörojenez azalması ile sonuçlanmıştır (63). BALB/cByJ farelerde öngörülemez kronik hafif stres maruziyeti dorsovental eksen boyunca yeni granül hücre proliferasyonu ve sağ kalımı azaltırken sadece ventral hipokampusta progenitör sayısını azaltmıştır (64). Antidepresan kullanımı ile insanlarda hipokampusün anteriorunda (ratlarda ventral hipokampüse denk) nöronal progenitörlerin sayısını ve kapiller alanı artmıştır (65). Yazarlar azalan anjiyogenezin daha ileri yaşta nöronal progenitörlerin üretimi ve sağ kalımın etkileyebileceğini öne sürdümüşür. Long-Evans farelerinde radyal kollu su labirenti (stresli uzamsal yön bulma aleti) sonrasında beyin kaynaklı önnorotrafik faktör (proBDNF) ekspresyonu dorsal hipokampüste artarken ventral hipokampüste azaltmıştır (66). C57BL/6 farelerde nörotrofik faktör nörogulin-1'in (NRG1) subkronik uygulaması ventral hipokampüste nörojenezi seçici olarak artırmış ve antidepresan etki indüklenmiştir (67). Siliyer nörotrofik faktörden türetilen küçük bir peptiderjik nörotrofik bileşik olan P021 maruziyeti norotrafik faktör(BDNF)

ekspresyonunu artırdı ve nörojenezdeki bozukluğu inhibe etmiş ve yaşlı Fischer farelerin kognitif performansını artırdı (68) Yaşlanma sırasında nörotrofik faktörlerin bölgeye spesifik etkileri erişkin nörojenezdeki değişikliklerde rol oynayabilir (69).

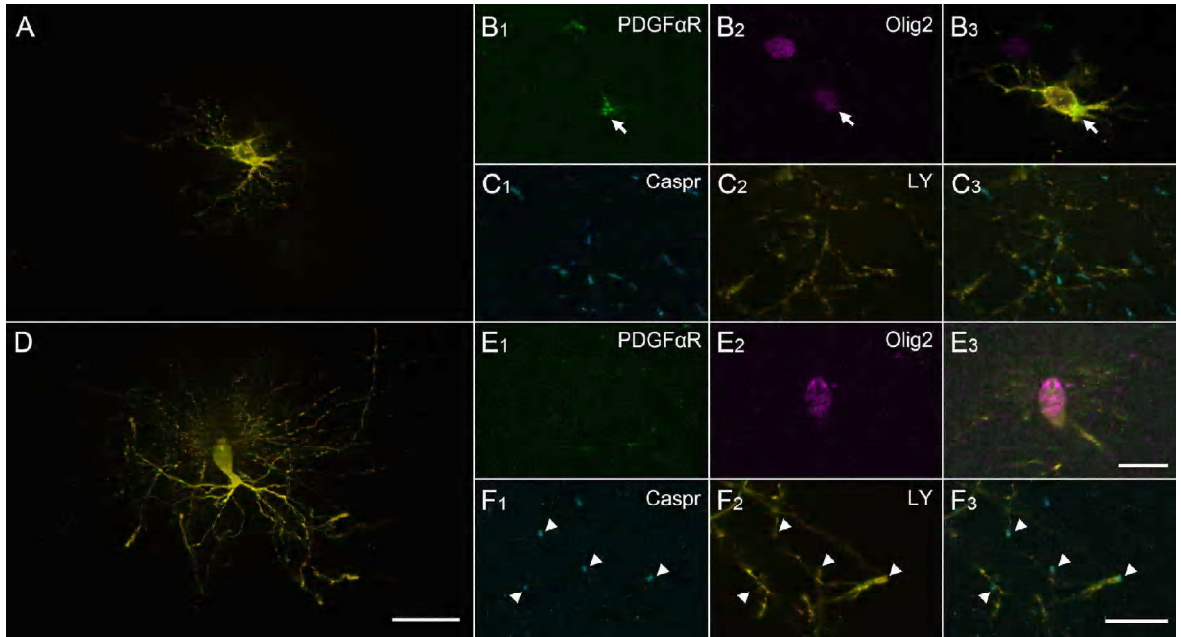
Genç erişkin (2 aylık ve orta yaşlı 10 aylık) C57BL/6 fareler arasındaki erişkin nörojenez farklılığı endojen markerler kullanarak incelenmiştir (Resim 2. 1 C). Beyin lipid bağlayıcı protein ve nöral kök hücre (BLBP+ NSC) sayısındaki yaşla ilişkili azalma hızı ventral dentat girusda (%76) dorsal dentat girusundakinden (%56) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Yaşla birlikte DCX+ NLC sayısı da ventral DG'de dorsal DG'dekinden daha şiddetli azalmıştır (%95'e karşılık %91). Bu sonuçlar yaşlanma sırasında hipokampal nörojenezin ventral hipokampüste dorsal hipokampüse göre daha hızlı azaldığını gösterir. Erişkin nörojenezinin ventral DG'de yaşlanmaya karşı duyarlı olması yaşlı bireylerde neden demans öncesinde sıklıkla depresyon olduğunu açıklayabilir, çünkü ventral hipokampus duyguların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Diğer yandan orta yaşlı (10 aylık) C57BL/6 farelerde BLBP+ NCS ve DCX+ NLC'lerin sayısında kesitlerde önemli fark yoktur, ancak genç C57BL/6 farelerde suprapiramidal kesit infrapiramidal kesite kıyasla bu hücreler daha fazla sayıdadır. Yaşlanma sırasında erişkin nörojenezini açısından kesitler arası farkın azalması erişkin nörojenezindeki fonksiyonel değişimle ilişkili olabilir. Bununla birlikte, bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (13).

2. 1. 4 Oligodendrogenesis ve beyin homeostazi

Oligodendrositler (OLs) sinir uyarılarının hızlı iletimi için gerekli miyelin sentezi için gereklidir. Oligodendrositlerde miyelinizasyonun büyük kısmı oligodendrosit öncülü hücrelerin (OPC) farklılaşması ile erken post-natal dönemde oluşur. Yeni kanıtlar oligodendrositler (OL) disfonksiyonu ile bozulan miyelin yapının çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili etkilere yol açabileceğini düşündürür (70,71). Dorsolateral prefrontal korteksin derin beyaz maddesindeki miyelin yoğunluğunun major depresyon bulunan hastalarda dorso-lateral ve frontal kortekste anlamlı şekilde azaldığı görüntülendi (72). Oligodendrogenesis yoğunluğunun major depresyon bulunan deneklerin frontopolar korteksinde azaldığı görüldü (73).

Sağlıklı yetişkin beyinde, oligodendrosit öncülü hücrelerin devamlı bölünür ve yeni oligodendrogenesisler oluşur (74). Oligodendrosit öncülü hücreler (OPC) NG2 proteoglikan (dolayısıyla NG2 hücre olarak bilinir) ve platelet kökenli büyüme faktörü

alfa reseptörü (PDGF α R) eksprese eder. NG2 ve PDGF α R Oligodendrosit öncülü hücre proliferasyonu, migrasyonu ve sağ kalımında önemli rol oynar (75-78). Yeni çalışmalar OPC'lerin basit progenitörler olmadığına işaret eder, nöronal aktivitenin düzenlenmesinde de rol oynarlar çünkü nöronlardan sinaptik girdi alırlar ve sinaptik reseptör salgılanmasına yanıt verirler (79,80). Oligodendrosit öncülü hücreler (OPC) özellikle α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonat (AMPA) tipi glutamat reseptörleri eksprese ederler, bunlar nöronal aktivite ile aktive olur ve Oligodendrosit öncülü hücrelerin morfolojik gelişimini düzenler (81,82). Ayrıca Oligodendrosit öncülü hücreler gri maddedeki K⁺'nin konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayabilir (83). Oligodendrosit öncülü hücrelerin astrosit bulunmayan spesifik bölgelerindeki K⁺ 4.1 kanalları üzerinden K⁺u dışa atarak nöronlardan salgılanan aşırı K⁺u uzaklaştırdığını öne sürdü. Ek olarak, Oligodendrosit öncülü hücreler (OPC) nöronal sağ kalımı teşvik eden, aksonal yapıyı sürdüren ve sinaptik plastisiteyi destekleyen çözünebilir faktörler salgılar (84,85).



Resim 2.2. Hücre içi etiketleme ve moleküler markerleri kullanarak OPC'ler ve OP'lerin tanımlanması. (A-F) sabitlenmiş hipokampsal kesitlerde Olig2 için immünoaktif hücrelere intraselüler Lucifer sarısı injeksiyonu; (A-B) PDGFRα (B'deki oklar) için immünoaktif Olig2-hücre kısa, çok-dallı çıkıntılara sahiptir. C) bu hücrelerin çıkıntıları Caspr için immün negatiftir. (D-E) PDGFRα bulunmayan Olig2- hücre dallı yapısı ile uzun, geniş çıkıntılara sahiptir. F) bu hücrenin çıkıntıları Caspr için immünoaktifdir (13).

2. 1. 5 Oligodendrojenezde yaşla ilişkili değişiklikler

Son 20-30 yılda çok sayıda çalışma mikro-glia ve astrositlerde yaşla ilişkili değişiklikler bildirilmiştir (86,87). Oligodendrosit öncülü hücrelerde az sayıda çalışma yapılmasına karşın yeni bulgular oligodendrojenezin beyin yaşlanmasında rol oynayabileceğini düşündürür. Örneğin, Oligodendrositler (OLs) ve miyelin anormallikleri yaşla ilişkili kognitif azalmayı başlatabilir (88,89). Hipokampus Oligodendrositlerin numerik yoğunluğunu (ND) yaşlanmayı hızlandırdığı fare prone 8'de (SAM8) yaşa bağımlı anlamlı bir azalma gösterir (90).

ICR farelerin hipokampusünde oligodendrosit markeri olan 2'-3' siklik nükleotid-3'-fosfodiesterazın (CNPase) yaşlanma ile birlikte azaldığı görülmüştür (91). Benzer şekilde Wistar farelerde çeşitli beyin bölgelerindeki subkortikal beyaz cevherde oligodendrositlerin önemli derecede azaldığı görülmüştür (92). Bunun aksine bazı çalışmalarda çeşitli beyin bölgelerinde Oligodendrositlerin yaşla birlikte arttığı belirlenmiştir. Fare anterior komissurasındaki oligodendrositlerin sayısı yaşamın 9-12. ayları arasında azalmaya başlar, 15-22. aylar arasında biraz düşüktür ve sonrasında 22-

25. aylarda 9. ayda ölçülen seviyeye ulaşır ve sonrasında sabit kalır (93). Rhesus maymunlarında, optik sinirdeki oligodendrositlerin sayısının yaşa bağlı arttığı oksipital ve prefrontal korteksteki Oligodendrosit sayısında yaşla ilişkili anlamlı değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (94). Sağlıklı erişin beyinde bile oligodendrosit öncülü hücrelerden (OPC) yeni Oligodendrositler sürekli olarak üretilmektedir (95). Oligodendrosit öncülü hücreler bağımsız uzamsal alanlarını kendilerini geri çekerek sürdürürler ve ölüme doğru oligodendrosit öncülü hücrelerin kaybı, farklılaşma veya debeyse ablasyon yoğunluğun korunması için bitişik oligodendrosit öncülü hücrelerin migrasyonu veya proliferasyonunu tetikleyebilir (96).

Genç (2-aylık) ve orta yaşlı (10 aylık) C57BL/6J farelerin hipokampusundeki oligodendrojenizde yaşla ilişkili değişiklikler incelenmiştir (97). Floresan Lucifer sarısı ve PGDF α R, Olig2 ve Caspr (miyelin kılıfın paranodal kısmının markeri) ile immün boyama kullanarak PGDF α R+/Olig2+ hücrelerin ve PGDF α R-/Olig2+ hücrelerin sırasıyla oligodendrosit öncülü hücreler ve oligodendrositler olarak tanımlanabileceğini gösterilmiştir (98). Daha sonra yaşla birlikte oligodendrosit sayısının dorsal hipokampüste değil ama ventral hipokampüste azaldığı bulunmuştur. Bu gözlemlerle ilgili olasılıklar tartışılabilir. İlk olarak, Oligodendrositlerin (OLs) dorsal hipokampüste değil ventral hipokampüste yaşlanmaya duyarlılaşması olasılığıdır. İlginçtir ki, oligodendrositlerin farklılaşmaya duyarlılığı yaşla birlikte artar çünkü farklılaşan hücreler daha sonra daha fazla aksonal segmente miyelin sağlar (99). Alzheimer hastalığının fare modelinde, en yüksek demiyelineasyon derecesi hilusta ve dentat girusun moleküler tabakalarında görülür (100). İkinci olarak, oligodendrosit üretimi yaşlanma ile birlikte ventral ve dorsal hipokampüste etkilenmektedir. C57BL/6 farelerinin spinal kordunda yaşlanma sırasında oligodendrojenesis artmıştır (101). C57BL/6 farenin rostral migratuar akımında proliferatif oligodendrosit öncülü hücreler ve yeni oligodendrositlerin sayısı yaşla birlikte anlamlı değişim göstermedi (102). C57BL/6 farelerde BrdU+ yeni üretilmiş Oligodendrositlerin sayısının dorsal hipokampüste yaşla birlikte artarken ventral hipokampüste değişmediği gösterilmiştir. (97). Oligodendrositlerin sayısı ventral hipokampüste değil ama dorsal hipokampüsteki kompanzatuvar artışla sürdürülür.

Son olarak hipokampal yaşlanmada oligodendrojeniz ile nörojenez arasındaki potansiye bağlantıya işaret edebiliriz, çünkü her ikisi de yaşlanmada ventral hipokampüste dorsal

hipokampüse kıyasla daha şiddetli etkilenir. Bu günümüzde tam bir kanıt değildir ama yeni yazılar bu konuya ilişkin ipuçları sağlar. Örneğin, MS hastalarının beynindeki erişkin nörojenez sağlıklı erişkin beyne kıyasla azalır (103). Gelecekte nörogenezis ve oligodentrogenezis arasındaki ilişkinin anlaşılması beynin yaşlanması ile ilgili çalışmalarda faydalı olacaktır.

2.2 HIPOKAMPAL FONKSİYON

2.2.1 Hipokampal Davranış Testleri

İnsanlar, insan dışı primatlar ve kemirgenlerde yapılan çalışmalar türler arasında kognitif ilişkili farklılıkları ortaya çıkarır. Kemirgenlerde, bazı yaşlı hayvanlarda şiddetli kognitif bozulma gelişirken diğerleri normal kognitif yeteneklerini korur (104, 105). Özelde, uzamsal bellek gibi hipokampus bağımlı görevler önemli oranda etkileniyor görünmektedir. Uzamsal yön bulma görevlerindeki performansın yanı sıra değişen çevreyi hızla çözme yeteneği de etkilenir (105, 106).

Kemirgenlerde uzamsal öğrenme ve belleği değerlendirmek için çeşitli davranışsal testler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda kısaca tanımlanmıştır. Morris su labirenti hipokampus bağımlı uzamsal bellek oluşumu ve retansiyonunun belki de en sık kullanılan ölçütüdür. Bu testte hayvanlar büyük bir su havuzuna yerleştirilir ve havuzda görme alanından saklanan bir platformun yerini bulmak için görsel ipuçlarının kullanımı konusunda eğitilir. Morris su labirentindeki performans hem fareler hem de kobaylarda yaşla birlikte azaldığı ortaya konmuştur (106-108).

Barnes dairesel platform görevi, hipokampus bağımlı uzamsal öğrenme ve bellek için sık kullanılan bir başka testtir. Bu görevde, kemirgenler 18 delikten hangisinin karanlık kaçış tüneline gittiğini öğrenir. Yaşlı fare ve kobaylarda tünelin yerini öğrenme bozulmuştur ve bu hayvanlar yeri hatırlamakta zorluk yaşar. Bunun ötesinde, kaçış tünelinin yeri değiştirildiğinde yeni yeri öğrenmekte güçlük yaşarlar (106).

Uzamsal çalışan bellek, 8 kollu radyal labirent ve benzer radyal kollu su labirentinde test edilebilir. Bu görevlerde, kolların sonunda ödül vardır ve hayvanlar hangi kolun spesifik ödüllere gittiğini öğrenmelidir. Çeşitli çalışmalar yaşlı kemirgenlerin ödülün yerini öğrenmek için anlamlı şekilde daha fazla deneme yaptığını ve erişkin veya genç kemirgenlere kıyasla uzamsal çalışan bellekte daha fazla hata yaptıklarını göstermiştir (109, 110).

Nesne tanıma bellek görevinde, kemirgenlere ilk eğitim seansında birbirine eş iki nesne sunulur ve ikinci eğitim seansında nesnelerden biri yeni bir nesne ile değiştirilir. Yeni ve aşina olunan nesnelerin incelenmesi için harcanan zaman kaydedilir. Bu görev kemirgenlerin doğuştan gelen yenilik tercihinin avantajını kullanır, yeni ve aşina nesneleri ayırt etme yeteneğini test eder. Nesne tanıma belleği de yaşlı kemirgenlerde bozulmuş görünmektedir (111, 112).

Kavramsal korku koşullanması bir başka sık kullanılan hipokampal temelli testtir. Bir ayak şokunun bir ışık veya sesle eşleştirilmesi ile geliştirildi. Şok sonrası aynı ses yada ısıya maruz kaldığında hayvan bir irkilme yanıtı verir, bu yanıt korkunun göstergesidir. Yaşlı hayvanlar bu tip bir koşullanmada anlamlı eksiklikler sergileme eğilimindedir (113, 114).

Sonuç olarak, bir dizi farklı ve bağımsız davranışsal testler yaşla birlikte hipokampus bağımlı fonksiyonlarda anlamlı azalma sergiler. Belirli AD fare modellerinde daha şiddetli azalma gözlenmiştir.

2.2.2 Sinaptik Plastisite ve Kognisyon

Sinaptik plastisite veya beynin yeniden organize olma, nöronal yollar geliştirme ve bunları temizleme yeteneği anıların geliştirilmesi ve sürdürülmesi için gereklidir (115, 116). Sinaptik plastisitenin öğrenme ve bellek oluşumunun temelinde bulunan iki anahtar bileşeni uzun dönem potansiyasyon (LTP) ve uzun dönem depresyondur (LTD). Hem LTP hem de LTD tipik olarak izole hipokampal kesitlerde kaydedilir. Hücre içine hızlı kalsiyum girişini içeren LTP protein transkripsiyonu, translasyonu ve hücre membranına yeni reseptörlerin eklenmesini artıran hücre içi sinyal kaskadının aktivasyonu ile hücrenin uyarılabilirliğinin güçlenmesine yol açar (117,118). LTD transkripsiyon, translasyonu değiştiren ve reseptörlerin yeniden hücre içine geçmesini indükleyen zıt bir etkiye sahip olup hücre uyarılabilirliğinin azalmasına yol açar (119, 120). Uzun dönem potansiyasyon (LTP) ve uzun dönem depresyonun (LTD) öğrenme ve belleğin hücresel bağlantıları olduğuna inanılmaktadır (115). LTP ve LTD'yi düzenleyen farklı hücre yüzey reseptörleri ve bunların alt akım sinyal kaskatlarının detaylı bilgisine başka yerden ulaşılabilir (106).

İlginçtir ki, güçlü, yüksek yoğunluklu uyarı protokolleri LTP'de yaşlı ve genç kobaylar arasında fark ortaya çıkarmaz (106). Aksine, düşük uyarı veya düşük amplitüdlü akımla uyarı modelleri yaşlı kobaylarda CA1 ve dentat girustaki LTP indüksiyonunda bozukluk

ortaya çıkarır. Kobaylar ve farelerdeki çalışmalar da yaşlı hayvanların LTP'nin sürdürülmesinde bozukluklar sergilediğini ve LTP dayanıklılığının hipokampus bağımlı görevlerdeki performansla bağlantılı olduğunu ortaya koydu (121, 122). Bunun ötesinde, bozukluk bulunmayan kobaylara kıyasla kognitif bozukluk bulunan yaşlı kobayların hipokampusünde LTP azalmıştır (123, 124). Çalışmalar yaşlı kemirgenlerin LTD'ye daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir. İlginçtir ki, LTD indüksiyonu için gerekli uyaran eşiği yaşlı hayvanlarda daha düşük görünmektedir, bu durum belki de anıların silinmesini kolaylaştırır (125, 126). Geriye bu spesifik özelliğin yeni anıları ve tipik olarak yaşlı bireylerde görülen gerçekleri kodlama yeteneğini nasıl etkilediğinin belirlenmesi kalmıştır.

2.2.3 Yaşlanan Hİpokampusteki Değişiklikler

a) Sinaps Yapısı

Hipokampal LTP ve LTD'deki yaşla ilişkili değişikliklere ek olarak çeşitli çalışmalar sinaptik fonksiyondaki değişikliklere sinaps yapısındaki yaşla ilişkili değişikliklerin eşlik ettiğini göstermektedir. Çoğu çalışma yaşlanmasının hipokampus ve prefrontal korteksin toplam nöronlarında önemli bir kayba sebep olmaz (127). Bununla birlikte, çeşitli çalışmaların yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak nörojenezin azaldığına işaret eder (128, 129). Azalan nörojenez ek olarak kanıtlar yaşlanmaya sinaps kayıplarının eşlik ettiğini düşündürür. Sinaptik kayıp büyüklüğünün öğrenme bozukluğunun şiddeti ile korelasyon göstermesi hipokampal sinaps kaybının yaşla ilişkili kognitif bozukluğa doğrudan katkı yaptığı düşüncesini destekler (130,131). Yaşlı kobayların hipokampusünde gözlenen sinaptik kayıp hem presinaptik (132) hem de postsinaptik terminallerin (133) kaybına bağlı olabilir. Presinaptik terminaller tek-sinaps butonları, çoklu-sinaps butonları veya sinaps yapmayan (non-sinaptik) butonlar olabilir (134). Daha önemlisi, hipokampus bağımlı çağrışımlı öğrenmeye çoklu-sinaps butonlarının oluşumu ile sonuçlanan seçici sinaptojenез eşlik eder (135). Bu süreç inter-nöronal LTP yayılımı sırasında girdi spesifikliğinin korunması ve sonucunda hipokampus bağımlı modellerle başarılı öğrenme ile bağlantılıdır (136). Elektron mikroskopi kullanılan çalışmalar oluşan terminal tipinde yaşla ilişkili değişiklikler ortaya koymuştur. Özelde, bellek bozukluğu bulunan yaşlı dişi maymunlar dentat girusta daha az çoklu-sinaps butonlarına ve iki kat daha fazla non-sinaptik butonlara sahiptir (137). Son olarak, yaşlı

kemirgenler ve maymunlar hipokampus ve kortekste azalan kognitif performansla ilişkili önemli postsinaptik çıkıntı kaybın sergiler (138).

b) Kalsiyum İletkenliği

Sinaps yapısındaki bu değişikliklere karşın hücre membranının istirahat potansiyeli, girdi direnci, aksiyon potansiyellerinin amplitüd ve süresi gibi temel özellikleri yaşlı kemirgenlerde değişmemiştir (106). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak hücre membranı boyunca kalsiyum iletiminde değişiklikler ortaya koymuştur. Kalsiyumun hücre içine girişi LTP veya LTD'yi tetikleyen sinaptik iletimdeki son basamaktır. Bu yüzden, hücre membranı boyunca kalsiyum iletkenliğindeki değişiklikler yaşlı hayvanlarda sinaptik plastisite üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Yaşlı kobaylar CA1 piramidal hücrelerde L tipi Ca kanalı yoğunluğunda artış gösterir, bu artış L tipi Ca^{++} akımlarında artışa yol açar (139, 140). Morris su labirentindeki performans L tipi kalsiyum kanalı yoğunluğu ile ters orantılı olup bu değişik öğrenme ve bellek üzerinde önemli etki gösterir (140). Ayrıca, yaşlı kemirgenlerden elde edilen CA1 piramidal hücreler kalsiyum aracılı aksiyon potansiyellerinin süresinde artış gösterir (141, 142). Aksiyon potansiyeline yanıt olarak içe doğru kalsiyum akışı içe doğru kalsiyum aracılı potasyum akımı oluşturur. Potasyum kanalları kalsiyum kanallarından daha yavaş açılır ve kapanır, bu durum aksiyon potansiyelini takiben hücrenin geçici olarak artçı hiperpolarizasyonuna yol açar (AHP). Bu fenomen kemirgenlerde ve tavşanlarda yaşta artmış olup uzun süreli depolarizan akıma yanıt olarak aksiyon potansiyelinin daha seyrek ateşlenmesine yol açar (143, 144). Takip eden çalışmalar bu yaşla ilişkili bozuklukların, kesitler düşük kalsiyumlu yapay BOS'a (ACSF) daldırıldığında veya uyarı öncesinde düşük kalsiyumlu yapay BOS'a (ACSF) 1,2-Bis(2-aminofenoksi)etan-N,N,N',N'-tetraasetik asit tetrakis (asetoksilmetil ester) (BAPTA-AM) adlı membrandan geçebilir kalsiyum şelatörü eklendiğinde ortadan kalktığını gösterdi (145, 146). Ayrıca, düşük kalsiyumlu yapay BOS'a (ACSF) L tipi kalsiyum kanal agonisti K8644 eklendiğinde bozukluk bulunmayan erişkin hayvanlardan elde edilen kesitler daha yüksek AHP ve sonrasında frekans potensizasyonunda bozukluk gösterdi (147). Çeşitli çalışmalar değişen kalsiyum iletimi ile yaşlı hayvanlarda görülen kusurlu LTD arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Daha önce açıklandığı üzere, yaşlı kobaylar LTD'ye artan duyarlılık sergiler ve erişkin kobaylara kıyasla daha düşük LTD indüksiyon eşiğine sahiptir. Bu bozukluk kesitler

düşük kalsiyumlu ACSF'ye batırıldığında ortadan kalkarken erişkin kobaylardan alınan kesitlerin yüksek kalsiyumlu ACSF'ye daldırılması LTD duyarlılığını artırır (126, 148). Birlikte düşünüldüğünde, bu veriler kalsiyum iletimindeki yaşla ilişkili değişikliklerin sinaptik plastisitedeki zararlı değişikliklerle ilişkili olduğu ve yaşlanmanın seyri sırasında plastisitede gözlenen kusurları kısmen açıklayabilir.

c) mGluR'ler

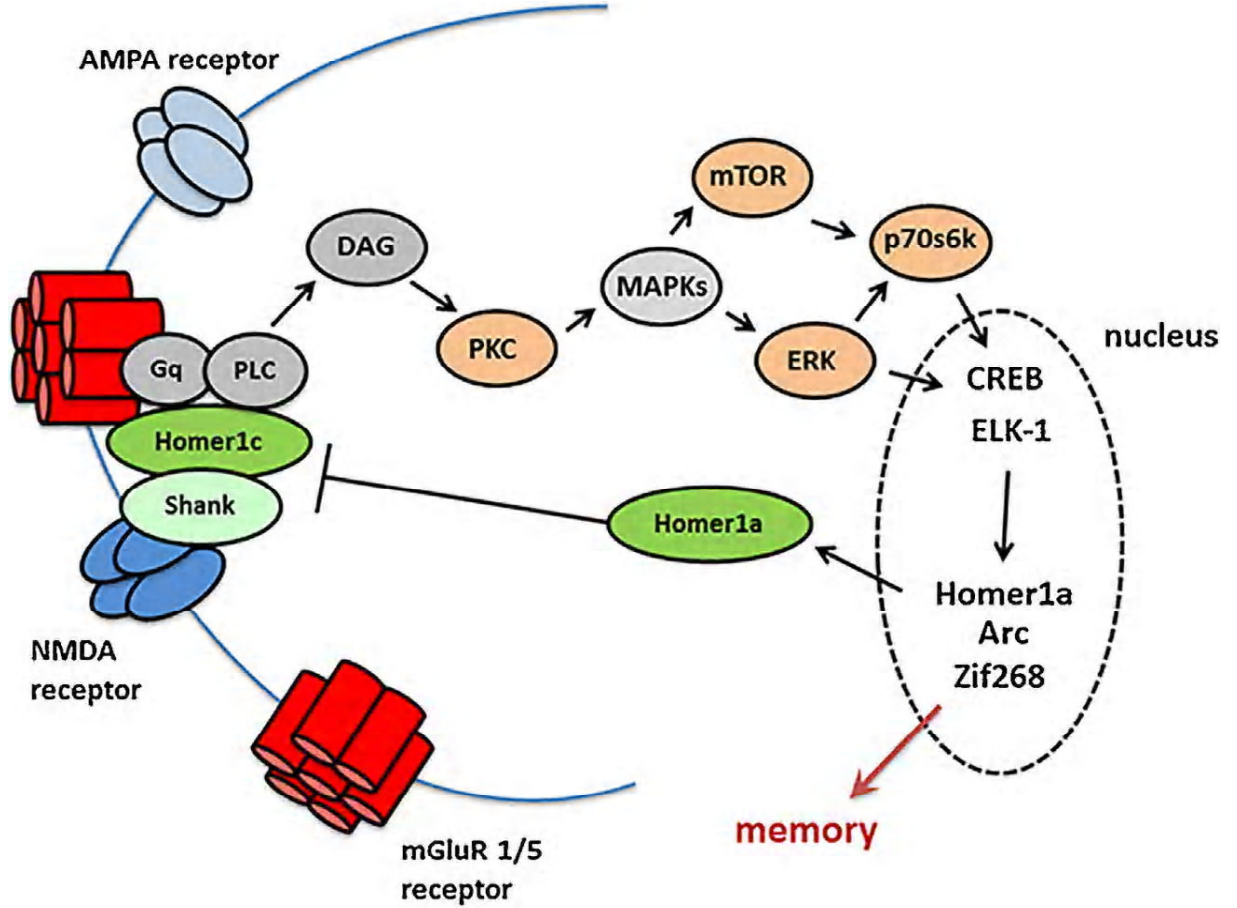
Kalsiyum iletimine ek olarak, metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR'ler) aktivite ve ekspresyonundaki değişikliklerin yaşla ilişkili kognitif bozulmayı kısmen açıklayabileceği öne sürülmüştür. mGluR'ler santral sinir sistemi içinde sinaptik iletim ve nöronal uyarılabilirliğin modülasyonunda rol oynayan C G-protein eşlenik reseptör ailesidir. Ekstraselüler bölgelerinde glutamat bağlarlar ve sinyalleri hücre içi sinyal ortaklarına iletirler. mGluR ailesinin 3 grupta toplanan (grup I, II ve III) sekiz üyesi vardır (mGluR1 ila mGluR8). mGluR5'ten yoksun fareler Morris su labirenti ve kavramsal korku durumu görevlerinde düşük öğrenme gösterir (149) ve labirentin reversibl öğrenme modelinde şiddetli bozukluk sergiler (150). Yaşlı kemirgenlerdeki kognitif performans mGluR5'in pozitif allosterik modülatörleri ile kurtarılabilirken mGluR5 antagonistleri tersi etkiye sahiptir (151, 152). Son olarak, daha iyi bellek gösteren yaşlı fareler öğrenme ve bellek kusuru bulunan yaşlı farelere kıyasla postsinaptik alanda daha yüksek mGluR5 düzeylerine sahiptir (153).

Genç kobaylar LTP ve LTD için NMDA reseptör bağımlı mekanizmalara güvenirken başarılı kognitif yaşlanma LTP'nin NMDA reseptör bağımsız formlarına geçişle ilişkili görünmektedir. Bu mGluR5 bağımlı ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalı (VDCC) LTP'yi kapsar (154,155). Başarılı kognitif yaşlanma aynı zamanda mGluR5 bağımlı LTD ile ilişkilidir (152,156). Birlikte düşünüldüğünde, bu sonuçlar mGluR'lerin yaşlı hayvanlarda sinaptik plastisite ve bellek performans için önemli olduğuna ilişkin kanıt sağlar.

d) Hücre İçi Sinyal Kaskatları

Aksiyon potansiyelini takiben kalsiyumun içe akışı hücresel aktivitede global değişikliklere yol açan çeşitli hücre içi sinyal kaskatlarını tetikler. Yaşlı, bozukluk bulunan hayvanlardaki farklı kalsiyum iletkenliği sinaptik girdiye karşı hücre içi sinyal yollarını uygunsuz şekilde aktive ederek yaşlı hayvanlarda sinaptik disfonksiyona ve kognitif bozukluğa yol açan bir hücresel yanıt oluşturabilir. Bu kaskatların bir kısmının

LTP/LTD, öğrenme ve bellek oluşumu için gerekli olduğu gösterilmiştir ve dolayısıyla bunlar yaşla ilişkili kognitif azalmanın düzeltilmesinde cazip hedeflerdir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Yaşlanma ve Hipokampal Sinyal Yolları. Grup 1 mGluR uyarımı, PKC, ERK ve mTOR da dahil olmak üzere aşağı doğru kinazların daha sonraki aktivasyonuna neden olur. Çekirdek içinde CREB ve ELK-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin müteakip aktivasyonu, Homer1a, Arc ve Zif268 gibi erken genlerin transkripsiyonunu başlatır. Homer1a, sitozole salınır ve Homer1c / mGluR5 bağlanmasını bozar; oysa IEGs Arc ve Zif268, öğrenme ve hafızanın oluşması için gerekli genlerin ekspresyonunu teşvik eder. Homer1a'nın ekspresyon oranındaki değişiklikler: Homer1c, mGluR5'in hücre yüzeyi ekspresyonu ve PKC, ERK ve mTOR aktivitesinin başarılı bilişsel yaşlanmada rolü olduğu düşünülmektedir (163)

PKC: Protein kinaz C (PKC) beyinde yüksek oranda eksprese edilen serin/treonin kinazlardan oluşan büyük bir ailedir. Bunların bir kısmının sinaptik plastisite, öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynadığı hali hazırda bilinmektedir (157,158). Bunların bir örneği hipokampal nöronlarda yüksek oranda eksprese edilen konvansiyonel Protein kinaz C (PKC) gamadır ve iyonotropik ve metabotrofik glutamat reseptörlerinin alt akım sinaptik plastisitesinin düzenlenmesi için gerekli görünmektedir (159,160) (Şekil 2.2). Sinaptik plastisitedeki bu rolüne ek olarak protein kinaz C'nin (PKC) öğrenme ve bellek için önemli olduğu bilinmektedir. Uzamsal bellek görevinde eğitimin PKC gama

ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bunun ötesinde, PKC aktivitesi orta yaşlı ve gençlere göre yaşlı kobaylarda azalmıştır (161). Protein kinaz C (PKC) aktivitesi aynı zamanda kognitif yaşlanmadaki bireysel farklılıklarla bağlantılıdır: PKC aktivasyonunun artışı başarılı kognitif yaşlanmayı teşvik ederken PKC aktivitesi azalan hayvanlar kognitif bozukluklar sergiler (153). Ek olarak, PKC aktivatörleri uzamsal öğrenmede artış sağlarken PKC inhibitörleri uzamsal görevlerdeki performansı düşürür (162). Küçük bir grup hipokampal veya kortikal nöronda PKC aktivasyonunun yaşlı kobayların Morris su labirentindeki performansını artırdığı gösterilmiştir (158). Son olarak, PKC gama aktivitesi nöro-dejenerasyona karşı koruyucu olabilir, sinaptogenezi teşvik edebilir ve nöronlar arası bağlantıları artırabilir (153), bu durum PKC'yi yaşla ilişkili kognitif yaşlanma tedavisinde çekici bir hedef haline getirir.

ERK: Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK) bir alt sınıf olup transkripsiyon, translasyon ve reseptör trafiğinin önemli bir düzenleyicisidir. Grup I mGluR'lerin aktivasyonu ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) fosforilasyonuna neden olarak kinaz yolağını aktive eder ve çeşitli alt akım hedeflerin fosforilasyonunu indükler (Şekil 2.2). ERK'nin fosforilasyon ile aktivasyonu p90 ribozomal S6 kinaz 1'in (RSK1) çekirdeğe geçmesini indükler ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) ve ETS bölgesi içeren protein 1 (Elk1) gibi transkripsiyonu düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin fosforillenmesini sağlar. mGluR ile indüklenen ERK aktivasyonu aynı zamanda MAP kinazla etkileşen kinaz 1 (MnK1) aktivasyonu ve sonrasında ökaryotik başlatma faktörü 4F kompleksi (eIF4F) oluşumu veya S6 kinazın fosforilasyonu ile protein translasyonunu doğrudan düzenleyebilir.(163)

Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) aktivasyonunun LTP ekspresyonu için çok önemli olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.2). ERK aktivasyon inhibitörleri hipokampal LTP'nin baskılanmasına yol açar (164,165) ve LTP indüksiyonunun dentat girusta ERK fosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (164). ERK aktivasyonu özellikle Morris su labirenti gibi hipokampus bağımlı olduğu bilinen görevlerde, uzun dönem bellek oluşumu için önemlidir (138,166,167). ERK'nun LTD için önemli olduğu da bilinmektedir. Hipokampal kesitlere grup I mGluR agonisti olan dihidroksi fenilglisin (DHPG) uygulanması LTD ile sonuçlanır, bu durum bundan sonra DHPG-LTD olarak adlandırılacaktır; bu duruma ERK'nün güçlü fosforilasyonu eşlik eder ve ERK yolağı

aktivasyonunu durduran inhibitörler DHPG-LTD'yi azaltır. Bunun ötesinde, mGluR5'in seçici aktivasyonu striatal nöronlarda ERK1/2 fosforilasyonunu güçlendirir ve mGluR5 aracılı ERK1/2 fosforilasyonu mGluR5 ve iskelet proteini Homer1b/c arasındaki ilişkinin sonlanması ile nerede ise tamamen ortadan kalkar. ERK fosforilasyonu başarılı kognitif yaşlanma ile ilişkilidir. Yaşlı hayvanlar gençlere kıyasla düşük pERK düzeyleri gösterir ve pERK düzeyleri Morris su labirentindeki performansla korelasyon gösterir. Ek olarak, daha yüksek kognitif yetenekler sergileyen yaşlı kobaylar daha düşük öğrenme ve bellek düzeyine sahip yaşlı hayvanlara kıyasla hipokampüste yüksek pERK düzeylerine sahiptir (153).

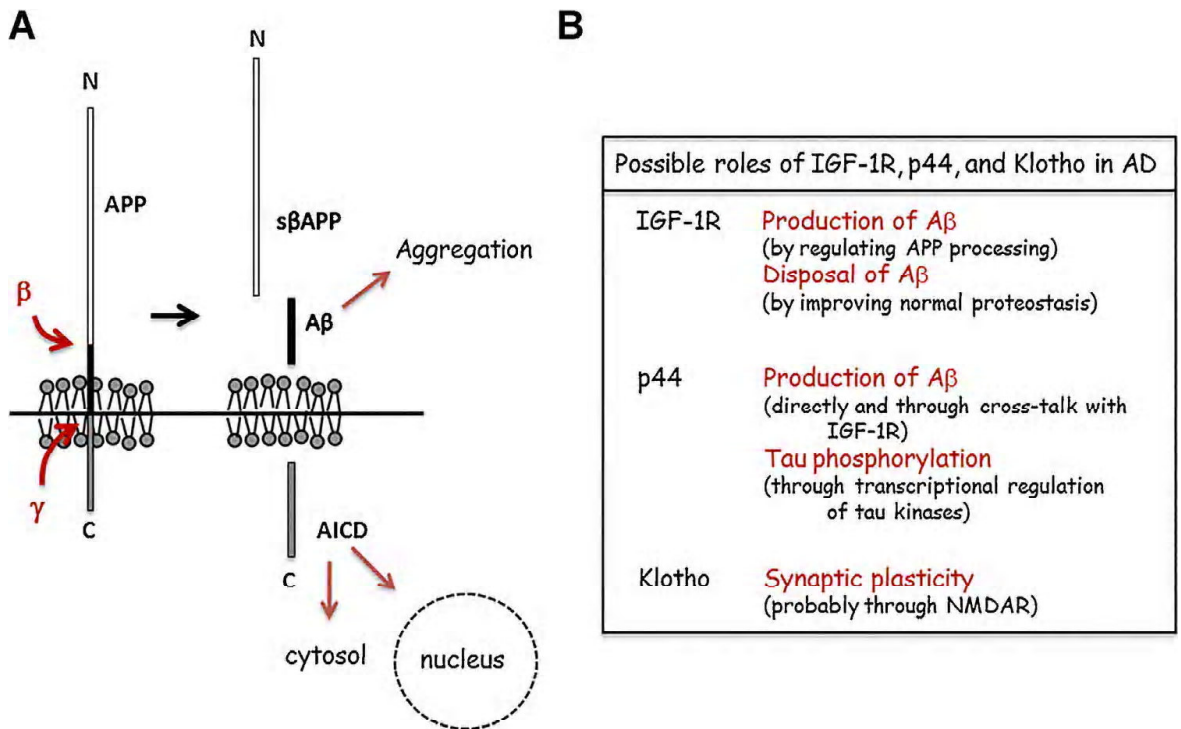
PI3K-Akt-mTOR. PI3K-Akt-mTOR yolağının öğrenme ve bellek ve sinaptik plastisitesi için gerekli olduğu ortaya çıkmıştır. Bu yolda, mGluR'lerin aktivasyonu G-proteinlerinin ayrılmasına ve PI3K'nın aktivasyonuna yol açar. PI3K protein kinaz Akt'yi aktive eden ikincil mesajcıları fosforiller. Akt LTD, LTP ve bellek oluşumu için önemli olduğu düşünülen bir protein kinaz olan mTOR dahil birçok hedefi aktive eder. mTOR fosforilasyonu (aktivasyonu translayonel regülasyon için önemli olan iki olaya yol açar (Şekil 2.4): S6K fosforilasyonu mRNA translayonundan artışa neden olurken ökaryotik başlatma faktörü 4E bağlayıcı protein (4EBP) fosforilasyonu protein translayonunun düzenleyicisi olan translayon başlatıcı faktör eIF4F'in oluşumuna imkan verir. LTP ve hipokampus bağımlı uzun dönem bellek oluşumu için mTOR yoluyla uygun translayon kontrolü gereklidir. Aynı zamanda mTOR'un dihidroksi feniglisin (DHPG) ile indüklenen mGluR-LTD sırasında aktive olduğu ve antagonist rapamisin ile mTOR aktivitesinin bloke edilmesinin hipokampal CA1 bölgesinde DHPG-LTD'yi önleyebileceği gösterilmiştir (163).

Morris su labirentinde daha üstün performansa sahip yaşlı hayvanların daha düşük performansa sahip yaşlı hayvanlara kıyasla hipokampüste artmış mTOR fosforilasyonuna (aktivasyonuna) sahip olduğu bildirilmiştir (153). Bununla birlikte, mTOR, otofaji, mitokondriyal fonksiyon, lipojenezis, ketojenezis ve glikoz homeostazı dahil bir dizi biyolojik fonksiyonu düzenler. mTOR kompleksleri aynı zamanda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerine hücrel yanıtı düzenler ve dolayısıyla büyüme ve glikoz metabolizmasını birbirine bağlar (168). İlginçtir ki, IGF-1R üzerinden düşük mTOR aktivitesine yol açan sinyal azalması yaşam süresinde artış ve yaşla ilişkili olayların ilerleyişinde gecikme ile bağlantılıdır (169). Bununla birlikte,

IGF-1R öğrenme ve bellekte önemli rol oynar. Çeşitli çalışmalar bellek oluşumu, konsolidasyonu, güçlenmesi ve yok olmasının yanı sıra LTP üretiminde IGF'ler için merkezi bir rol gösterir. Kognisyon, uzun ömür ve metabolizma arasındaki bu hassas dengenin ışığında IGF-mTOR sinyalinin yaşla ilişkili kognitif azalma için teröpatik potansiyeli sınırlı olabilir(169).

CREB: Transkripsiyon faktörü CREB gen transkripsiyonunu düzenler ve öğrenme ve belleğin birden fazla formu için gerekli olduğu gösterilmiştir (231,234-235) (Şekil 2.2). Kognitif bozukluk bulunan yaşlı hayvanlar anlamlı şekilde daha düşük CREB düzeyleri sergiler (153,170). Bununla birlikte, CREB tüm vücutta salgılanır ve CREB aktivitesinin modülasyonu hayvanlar için çok yaygın farklı sonuçlar oluşturması muhtemeldir. Bu yüzden, kognitif güçlenme tedavileri için CREB'in etkilediği genlerini hedeflemek yararlı olabilir.

Birlikte düşünüldüğünde yukarıda bildirilen veriler sinaptik plastisitenin farklı yönlerini kontrol eden moleküler yolların karmaşıklığını açık bir şekilde gösterir. Aslında, birçok bağımlı ve aynı zamanda iç içe geçen sinyal yolağı temel bilgiyi işler. Yollar arası karşılıklı etkileşimin belleğin düzgün biçimde oluşumu için denge ve spesifiklik sağlaması muhtemeldir. Bu dengenin disregülasyonu yaşlanma sırasında gözlenen kognitif azalmanın çeşitli yönlerinin temelinde olabilir.



Şekil 2.3 . APP İşleme ve AD Yaşlanma Yolları. (A) APP, büyük bir hücre dışı alan, tek bir zar kapsayan alan ve küçük bir sitoplazmik kuyruktan oluşan bir tip 1 membran proteindir. APP klivajı 2 aşamalı bir süreçte gerçekleşir. İlk olarak, β bölgesinde BACE-1 aracılı bölünme, hücre dışı ortamda salgılanan büyük bir N-terminal fragmanı ve membrana bağlı kalan küçük bir C-terminal fragmanı (C99) üretir. İkinci aşamada, C99 γ bölgesinde γ sekretaz ile bölünür. γ ve AICD'nin, Alzheimer hastalığı patolojisinin çeşitli yönlerini teşvik ettiği gösterilmiştir. (B) AD'nin patogeneğinde ve / veya progresyonunda yerleşmiş yaşlanma yollarının olası etkisi (163).

e) Çok Erken Genler

Sinaptik plastisite ve takip eden bellek oluşumu, bir dizi uyarıya karşı yaygın bir hücrel yanıt oluşturan çeşitli anahtar çok erken genlerin (IEG) transkripsiyonu indükleyen CREB ve Elk1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açan deneyim ile indüklenen nöronal iletim, gerektirir (Şekil 2.3). BDNF, Arc, Zif268, cfos ve CREB gibi bu çok erken genler (IEG) LTP, LTD ve uzun dönem bellek oluşumu ve konsolidasyonu için gereklidir. Sinaptik plastisite ve bellek için önemleri düşünüldüğünde, yaşlanan hayvanlarda farklı şekilde aktive olabilen ve eksprese edilebilen potansiyel gen hedefleridir. Aslında, normal yaşlanmada azalan çok erken genlerin ekspresyonu bildirilmiştir ve AD dahil bazı bellek bozukluğu modellerinde görülür. Kognitif bozukluk bulunan yaşlı hayvanların kognitif bozukluk bulunmayan yaşlı hayvanlara kıyasla bu çok erken genler için farklı aktivasyon kalıpları sergileyip sergilemediğini araştırmak için eşitli mikro-dizi çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar yaşlı hayvanları Morris su labirentinde test ederek bozukluk bulunan ve bulunmayan

öğreniciler olarak ayırmış ve daha sonra gruplar arasında hangi genlerin farklı şekilde eksprese olduğunu belirlemek için mikro-dizi analizi yapmıştır. Bu çalışmalar bozukluk bulunan yaşlı hayvanların daha genç hayvanlara ve bozukluk bulunmayan yaşlı hayvanlara kıyasla çok erken gen ekspresyonunda azalma sergilediğini ortaya koymuştur. Nöral iletim programının koordinasyonunda çok erken genlerin merkezi rolü düşünüldüğünde IEG'lerdeki bu azalma geniş hücrel sonuçlara sahip olabilir. Birçok çok erken gen (IEG) transkripsiyonel aktivatörler ve DNA bağlayıcı proteinler olup diğer proteinlerin ekspresyonu üzerinde yaygın bir etki gösterir. Bu yüzden, bir IEG'nin disregülasyonu büyük etki oluşturabilir. Yine, karşılıklı etkileşim ve kısmi araştırma (overlap) nöronal aktivite ve öğrenme için esas olması muhtemeldir. (163)

f)Homer Protein Ailesi

Çok erken gen (IEG) aktivitesinde ve hücre içi sinyal kaskatında yukarıda tartışılan değişikliklere ek olarak bazı yaşlı hayvanlardaki kognitif bozuklukların altında yatabilecek olan bir başka önemli olay da iskelet proteinlerin ekspresyon veya aktivitesindeki bozukluktur. İskelet proteinleri, reseptörler ve hücre içi sinyal oluşturan yolları arasında bağlantı oluşturur ve dolayısıyla sinyal iletimini kolaylaştırır. Yaşlı hayvanlarda farklı şekilde aktive olabilecek iskelet proteinlerinin bir örneği 3 üyeden oluşan Homer adaptör protein ailesidir: Homer1, Homer2 ve Homer3 (171).

Alternatif eklenme nedeniyle her bir üye değişen uzunluklarda çeşitli izoformlarla sonuçlanır. Örneğin HOMER1 geni kısa izoformu (Homer1a) iki uzun izoformu (Homer 1b ve Homer 1c) kodlar. Homer1c daha iyi öğrenici olan yaşlı hayvanlarda up-regülasyona uğrayan bir protein olarak tanımlanmıştır ve bu yüzden öğrenme ve belleğin moleküler temeline odaklanan araştırmaların hedefi olmuştur (107). Homer1c'nin mGluR'leri bağladığı ve hipokampal nöronlarda grup 1 mGluR'lerin hücre membranına geçişini artırdığı gösterilmiştir. Bunun ötesinde, Homer1c mGluR'leri N tipi kalsiyum ve M tipi potasyum kanalları gibi diğer hücre yüzey reseptörlerin bağlayarak, mGluR'lerin aktivasyonunu takip eden hücre sinyalini düzenler. Homer1c aynı zamanda fosfoinozitol-3-kinaz enhancer (PIKE) ile etkileşerek mGluR'leri hücre sinyal komplekslerine bağlar ve IP3 ve Ryadonin reseptörleri ile etkileşerek kalsiyum homeostazını düzenler. Ek olarak, Homer1c'nin Shank yolu ile NMDA ile etkileştiği ve post-sinaptik yoğunlukta mGluR'ler ve iyonotropik glutamat reseptörler arasındaki fonksiyonel bağlantıların oluşumuna katıldığı gösterilmiştir. Son olarak, Homer1a

sinaptik uyarı sonrası aktive olan bir IEG'dir ve uzun Homer izoformlarının aracılık ettiği bağlantıları kopararak Homer1c'ye zıt etkilere sahip görünmektedir (163).

Homer1c hipokampal CA1 bölgesindeki nöronların post-sinaptik yoğunluğunda yerleşen bir iskelet proteindir. İskelet proteini olarak rolü düşünüldüğünde Homer1c ekspresyonunun hipokampustaki normal sinaptik plastisite için gerekli olması şaşırtıcı değildir. Homer1c'nin mGluR5'e bağlanmasını önleyen bir bloke edici peptid kullanımı hipokampal nöronlarda LTD indüksiyonunu önler ve dolayısıyla Homer1c-mGluR5 etkileşiminin hipokampal LTD oluşumu için çok önemli olduğuna ilişkin doğrudan kanıt sağlar. Bu sonuçlar farelerin striatal nöronlarında da gösterilmiştir. Homer1a'nın aşırı ekspresyonunun LTP'nin sürdürülmesini bozduğu gösterilmiştir, bu bulgu sağlıklı sinaptik plastisite için uzun ve kısa Homer izoformları arasında bir denge gerekliliğine işaret eder. Homer proteinleri aynı zamanda sağlıklı kognitif yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Homer1-yoksun fareler uzamsal bellek ve sinaptik plastisitede çok esaslı bozukluklar gösterir. Bunun ötesinde, Homer1c hipokampus bağımlı bellek görevlerinde bozulmaya sahip yaşlı hayvanlara kıyasla yaşlı ve daha iyi öğrenici olan hayvanların hipokampal CA1 alanında up-regülasyona uğrar. Öğrenmenin bozulduğu yaşlı farelerin hipokampusüne Homer1c geni verilmesi öğrenme bozukluklarını düzeltebilir. Benzer şekilde, daha üstün belleğe sahip yaşlı farelerin hipokampal CA1 alanında mGluR5'e bağlı Homer1c: Homer1a oranında artış saptanmıştır. Aksine, dikkate değer kognitif bozukluğa sahip yaşlı fareler hipokampus içinde yüksek Homer1a düzeyleri gösterir (163).

2.2.4 Yaşlanma ve Epigenetik

Yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak sinaptik yapı, fonksiyon ve kognisyondaki değişikliklere ilişkin anlayışımız yaşam boyunca oluşabilen epigenetik değişimlerin kompleksliği nedeniyle daha zorlaşır. Histonların epigenetik modifikasyonları asetii ubikitin, metil ve/veya fosfat gruplarının eklenmesi veya çıkmasını içerir. Bu modifikasyonlar kromatinin yapı ve konformasyonunu değiştirerek kodlanan genleri bloke eder veya güçlendirir ve sonunda gen ekspresyonunda değişikliklere yol açar (172,173).

Asetilasyon, histon modifikasyonunun en çok çalışan formlarından biridir. Histon-DNA etkileşimini bozar ve bu şekilde kromatin yapısını gevşek hale getirip transkripsiyonu teşvik ederek gen ekspresyonunu başlatır. Deasetilasyon zıt etkiye sahiptir ve gen

ekspresyonunda azalma ile birliktedir. Güçlü histon asetilasyon öğrenme ve belleği teşvik ederken asetilasyon yokluğunun uzun dönem bellek bozuklukları ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bunun ötesinde, kanıtlar histon hipo-asetilasyonunun yaşla ilişkili kognitif azalmaya katkıda bulunduğunu düşündürür. Aslında öğrenme ve bellek bozukluklarına sahip yaşlı fareler H4K12 hipoasetilasyonu gösterir; histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü kullanarak H4K12 asetilasyonunun yeniden sağlanması bellek bozukluklarını düzeltir (163).

Diğer sık çalışılan epigenetik regülasyon DNA metilasyonudur. Bu süreçte, sitozin kalıntıları DNA dizisinin CpG bölgelerinde geri dönüşlü olarak metillenir. Genel olarak, promotor bölgelerdeki metilasyon transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını önler ve bu şekilde gen ekspresyonunu azaltırken demetilasyon gen ekspresyonunda artışla birliktedir. DNA metilasyon çalışmaları öğrenme ve bellek bozuklukları bulunan yaşlı fareler bellek başlatıcı genlerde anormal metilasyon gösterir. Belirlenen alanlar H3K36me3, H4K20me1, H3K0me2/3 ve H3K27me3'ten oluşur. Yeni bir çalışma DNA metil transferaz 3a2 (DNMT3a2) ekspresyonunda artış yaşlı farelerde yaşla ilişkili bellek bozukluğunu düzeltebilir. Ek olarak, genç farelerde DNMT3a2'nin down-regülasyonu bellek bozuklukları ile sonuçlanabilir. Bu deneyler yaşlanma süreci ile ilişkili kognitif bozulma altında DNMT3a2'nin farklılaşan ekspresyonun olabileceğini öne sürüp, yaşla ilişkili kognitif bozuklukta metilasyonun rolünü gösterir. (163)

Tanımlanan değişikliklerin nedensel etkisi belirsizdir; hep birlikte hem nöronal hem de nöronal olmayan beyin hücrelerinin gen ekspresyonunu yaşla ilişkili maladaptasyonla sonuçlanacak şekilde etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte, epigenetik değişikliklerin çeşitli farklı bölgelerde oluşabileceği gerçeği ve farklı bölgelerin asetilasyon/metilasyonunun incelenen beyin alanına bağlı olarak farklı etkilere sahip olabileceği gerçeği açık neden sonuç ilişkisinin geçerliliğini sarsar. Örneğin, uzamsal bellek bozukluğu bulunan yaşlı fareler CA1 bölgesinde H3 asetilasyon düzeylerinde artış ancak dentat girusta H4 asetilasyonunda azalma sergiler. Yine de, şu anda transkripsiyonel amaçlarla çeşitli epigenetik-modifiye edici bileşikler araştırılmaktadır (163).

2.2.5 Yaşlanma ve Alzheimer Hastalığı: Ortak Yolaklar

a) AD Nöropatoloji

Şu ana dek bu derlemede yaşlanan hipokampusla ilişkili tanımlanan değişiklikler patojenik olmayan, yaşla ilişkili kognitif azalmaya odaklanmıştır. Bununla birlikte, yaşlanma aynı zamanda 60 yaş sonrası prevalans dramatik biçimde artan ve 80 yaş ve üzeri kişilerin kabaca %50'sini etkileyen geç başlangıçlı alzheimer hastalığı için en yaygın risk faktörüdür (169,174). Yaşla ilişkili tipik kognitif azalma, kongisyonda günlük yaşamı dramatik olarak etkilemeyen değişiklikleri kapsarken alzheimer hastalığı günlük yaşamı etkileyen, ilerleyici ve şiddetli kognitif ve davranışsal değişikliklerle karakterizedir. Alzheimer hastalığınınöropatolojisi amiloid plaklar (aynı zamanda senil plak olarak adlandırılan) birikimi, nörofibriler düğümler (NFT) ve hipokampus, korteks ve beynin öğrenme ve bellek oluşumundan sorumlu diğer bölgelerindeki nöronlar ve sinapsların yaygın kaybı ile karakterizedir (169). Amiloid plaklar ve nörofibriler düğümler normal kognitif fonksiyonlara sahip yaşlı bireylerin hipokampus ve neo-korteksinde de gözlenir (169,175).

Amiloid plaklar distrofik dendritler ve aksonlar, aktif mikro-glia ve reaktif hücre dışı protein birikimleri ile çevrelenen protein birikimlerinin yoğun çekirdeğinden oluşan hücre dışı protein birikimleridir. Protein çekirdek temelde iki basamaklı bir süreçte işlenen amiloid öncül proteini (APP) üzerinden üretilen küçük bir hidrofobik peptid olan amiloid β -peptidden ($A\beta$) oluşur. İlk olarak, hücre dışı ortama serbestleştirilen büyük bir N-terminal fragmanı ve C99 adı verilen küçük, membrana bağlı bir fragmanı üreten β -bölgesiamiloid öncül proteini (APP) ayırıcı enzim (BACE1) ile β bölgesindenamiloid öncül proteini ayrılır (Şekil 2.3 A). BACE1 ile oluşan b ilk β bölgesi ayrılması $A\beta$ üretimin hız sınırlayıcı basamağıdır. Daha sonra gama-sekretaz ile amiloid öncül proteini hücre içi alan (AICD) adı verilen küçük bir sitozolik fragman ve $A\beta$ oluşturmak üzere C99 ayrılır (Şekil 2.3 A). $A\beta$ hem hücre yüzeyinde hem de hücre içi membran bileşenlerinde üretilebilir; sonuç olarak, $A\beta$ agregatları nöronal hücre gövdesinin hem dış hem de iç kısmını oluşturabilir. Hücre içi $A\beta$ agregatları amiloid plaklar oluşturmak üzere daha fazla agregasyona uğradıkları hücre dışı ortama salgılanabilir. Aksine, AICD translasyon başlangıcını düzenlemek için sitozolik mRNA: ribozom komplekslerine (polizomlar) bağlanabildikleri sitozole salgılanır veya transkripsiyonu düzenlemek için nükleusa geçer. Hem $A\beta$ ve AICD üretimi AD

patolojisi ile bağlantılıdır ve BACE1 eksprese etmeyen hayvanlar (Dolayısıyla APP'yi ayıramayana) AD nöropatolojisi gelişimine dirençlidir (163).

Amiloid plakların aksine nörofibriler düğümler nöronların sitoplazmasında oluşur. NFT'ler mikro-tübül bağlayıcı protein TAU'nun oldukça stabil polimerlerinden oluşur. Daha önemlisi, TAU'nun fosforilasyon durumu mikro-tübüllere bağlanma ile ters korelasyona sahiptir. Sonuç olarak, hiper-fosforile TAU mikro-tübüllerden ayrılır ve nörofibriler düğümler(NFT) oluşturmak üzere filamentlere polimerize olma eğilimindedir (169). Bu gözleme paralel olarak, tirozinle düzenlenen kinaz 1A (DYRK1A), siklin bağımlı kinaz 5 (CDK5), ve glikojen sentaz kinaz-3 β gibi çeşitli TAU kinazlar AD patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Farklı fare modellerindeki çalışmalar TAU'nun hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. TAU proteinlerini kodlayan gen olan MAPT'deki mutasyonlar yaşla ilişkili demansın farklı formları (hepsine birlikte tauopatiler adı verilir) ile ilişkilidir. AD'de bugüne dek mikrotübül ilişkili protein tau (MAPT) mutasyonu tanımlanmamıştır (169).

AD normalde ailesel (aynı zamanda erken başlangıçlı olarak adlandırılır) ve sporadik (aynı zamanda geç başlangıçlı olarak adlandırılır) AD olarak ayrılır. Ailesel AD tüm olguların yaklaşık %3-5'inden sorumludur ve tipik olarak 35-55 yaşları arasında kendini gösterir (169). APP geninde (kromozom 21), PSEN1 geninde (kromozom 14) ve PSEN2 geninde (kromozom 1) nedensel mutasyonlar ile ilişkilidir. Günümüzde APP'de 39, PSEN1'de 211 ve PSEN2'de 33 mutasyon saptanmıştır. Tanımlanan tüm mutasyonlar patojeniktir ve hastalığın ailesel formları ile ilişkilidir. Hastalığın ailesel/erken başlangıçlı formları ile ilişkili APP gen duplikasyonları da bildirilmiştir. İlginçtir ki, APP üzerinde β ayrılmasını bozan ve AD'dan koruyan tek nokta genetik varyasyonu tanımlanmıştır. APP, PSEN1 ve PSEN2'de tanımlanan mutasyonlar bir bütün olarak ailesel AD olgularının yaklaşık %50'sinden ve bu durumda tüm AL olgularının %1-2'sinden sorumludur. Tüm mutasyonlar hastalık başlangıcı ve ilerleyişini eşit şekilde etkilemez. Örneğin, bazı PSEN1 mutasyonlarında hastalık başlangıcı 25 yaşına dek düşebilir ve bazı PSEN2 mutasyonlarında 80 yaşına dek çıkabilir. Hastalık tabloları da anlamlı değişkenlik gösterir; ailesel AD'nın en şiddetli formlarına neden olan bazı PSEN1 mutasyonları ve daha az şiddetli formlara neden olan PSEN2 mutasyonları vardır (163).

Sporadik AD hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin önemli rol oynadığı multi-faktöriyel bir hastalıktır. Sporadik AD ile 20'den fazla loküs ilişkilendirilmiş olsa da APOE geninin (kromozom 19) $\epsilon 4$ alleli en önemli risk faktörü olmaya devam eder. Sporadik AD riskini heterozigot taşıyıcılarda yaklaşık 3-5 kat ve homozigot taşıyıcılarda yaklaşık 15-20 kat artırır. Aksine APOE $\epsilon 2$ alleli koruyucu etki sergiler. APOE geni ApoE2, ApoE3 ve ApoE4 olmak üzere sadece iki amino asit farklılığına sahip 3 farklı izoform kodlar. ApoE majör kolesterol taşıyıcı proteindir ve çoğunlukla astrositler tarafından salgılandığı beyinde önemli trofik fonksiyonlar gösterir. ApoE-AD ilişkisinin moleküler temeli tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte ApoE biyolojisinin en sık çalışılan bazı yönleri A β üretim hızı, aggregasyonu ve temizlenmesinin yanı sıra nöronal aşırı büyüme ve onarım ve sinaptik plastisitedir (163).

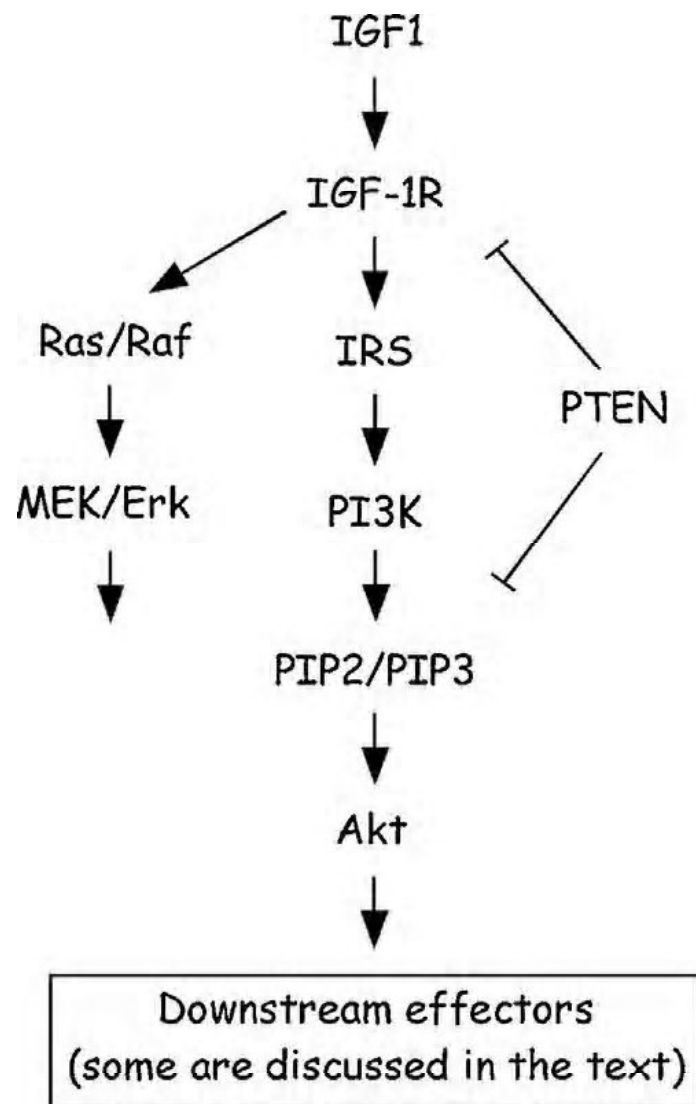
b) Alzheimer Hastalığının Fare Modelleri

Farede çoğunlukla fare App ve fare Tau'nun insan karşılıklarından oldukça farklı olduğu gerçeği nedeniyle farelerde AD nöropatolojisinin ayrımının sorunlu olduğu gösterilmiştir. İnsan APP veya fare APP'nin insanlaştırılmış versiyonunu (proteinin geri kalan kısmını hiç dokunulmadan bırakacak şekilde fare App'sinin A β bölgesinin insan A β ile değiştirildiği) üretilmiştir. Her iki fare de APP geninde bir veya birden fazla ailesel AD ilişkili mutasyona sahiptir. Ortaya çıkan hayvanlar amiloid plaklar, LTP/LTD bozuklukları ve belirli derecede sinaptik kayıp geliştirir. Kognitif değişiklikler daha anlaşılabilir olup bazı modellerde saptanırken diğerlerinde saptanamaz. Daha önemlisi Tau patolojisi nörofibriler düğümler ve nöronal kayıp nerede ise hiç yok görünmekte olup AD'nin tam spektrumunun oluşumu için ek biyokimyasal/moleküler olayların gerekli olduğunu düşündürür (176,177). APP'ye ek olarak PS1/PS2 aşırı ekspresyonuna sahip fareler daha şiddetli formda AD-benzeri nöropatoloji sergiler. Bununla birlikte, NFT'ler insan tauopatileri ile ilişkili insan TAU taşıyan mutasyonları aşırı eksprese etmek üzere mühendislik uygulanan hayvanlarda görülür (176,177). Yine, bu farklı davranış fare ve insan tau proteinleri arasındaki önemli farklılıklar (hem bağlanma hem de amino asit dizisinde) ile açıklanır. Son olarak APP'nin sadece A β veya AICD fragmanlarını aşırı eksprese eden fareler üretilmiştir. İlki amiloid plaklar veya amiloid anjiyopati geliştirirken (177,178) ikincisi sinaptik bozukluk ve ekzojen strese nöronal duyarlılık artışı geliştirir. Bir veya iki gende 3 veya

5 ailesel AD ilişkili mutasyon içermek üzere tasarlanan fareler (3X ve 5X fare olarak adlandırılır) eksik olmakla birlikte AD nöropatolojisinin en yakın modelleri gibi görünmektedir (176,177).

c) Yaşlanma ve AD

Yukarıda belirtildiği üzere yaşlanma sporadik Alzheimer hastalığı için en önemli tekil risk faktörüdür. Dünya genelinde popülasyonların artan yaşam süresi AD (Alzheimer hastalığı) prevalansı ve görülme sıklığındaki dramatik artışın tek sorumlusudur ve hastalığı global bir pandemik ve ekonomik tehdide dönüştürmektedir. Son on yılda yaşlanma ve AD beyin transkripsiyonel profilini tam olarak karakterize eden fareler, kobaylar, insan dışı primatlar ve insanlarda yapılan mikro-dizi çalışmalarında bir patlama yaşanmıştır. Sonuçlar yaşlanmanın kendisine, ekspresyon düzeylerinde beyinde eksprese edilen tüm genlerin yaklaşık %3-5'ini etkileyen değişikliklerin eşlik ettiğini göstermiştir. Benzer bir profil geç başlangıçlı AD da bulunmuştur, tek temel fark AD'da değişmiş gen sayısının hafif yüksek olması ve daha anlamlı değişikliklerin varlığıdır (179,180). Bu iç içe geçmiş profil yaşla ve alzheimer hastalığı arasında bir süreklilik bulunduğu kavramını destekler görünmektedir. Geriye durumun bu olup olmadığının açık bir şekilde belirlenmesi kalmıştır. Maalesef yaşlanma sürecinin karmaşıklığı yaşlanma-AD bağlantısının altında yatan kesin hücresel ve moleküler mekanizmaları ayırma yeteneğimizi etkiler. Bu ilişkiye farklı olayların katkıda bulunması muhtemeldir. Transkripsiyonel profil çıkarma ile belirlenen olası yollar şunlardır: veziküler taşıma ve sinaptik iletim, Ca²⁺ homeostazı, mitokondriyal biyo-enerjetikler, glikoz ve lipid metabolizması, stres ve katlanmamış protein yanıtı, DNA onarımı, protein homeostazı, APP/A β metabolizması, immünite ve inflamasyon, nöronal aşırı büyüme ve rejenerasyon mekanizmaları (163). Genel olarak, yaşlanan beyinle ilgili olarak önceki bölümlerde tanımladığımız değişikliklerin nerede ise tamamı AD beyinde de görülür, AD beyin daha şiddetli şekilde etkilenmiştir. Daha önemlisi, yaşlanan beyinde gözlenen değişikliklerin çoğu doğal değişkenlik yelpazesinin sınırları içinde iken AD beyin bu yelpazenin dışındadır ve açık bir şekilde patolojiktir.



Şekil 2.4. IGF-1R Sinyalizasyonu. IGF1R sinyal yolunun şematik görünümü. Açıklama metin içerisinde (163).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.DENEY HAYVANLARI ve GRUPLANDIRMA

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenen TYL-2016-6549 nolu proje kapsamında ve Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 09.12.2015 tarih ve 15/150 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretilen *Wistar albino* cinsi 45 adet 400-450 gr ağırlığında 12 aylık sıçan kullanıldı. Sıçanlar musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi.

Sıçanlar; Hipertiroidili grup (n:16) , Hipotiroidili grup (n:13), Ötiroidili (kontrol) grup (n:16) olarak üç gruba ayrıldı. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için etik ilkelere özen gösterildi.

Grupların Oluşturulması

1-Hipertiroidili sıçan oluşturma işlemi: 16 adet 10 aylık yaşlı sıçanda hipertiroidi oluşturmak için 60 gün süre ile her gün 0.2 mg/kg/gün dozda i.p olarak L-tiroksin uygulandı.

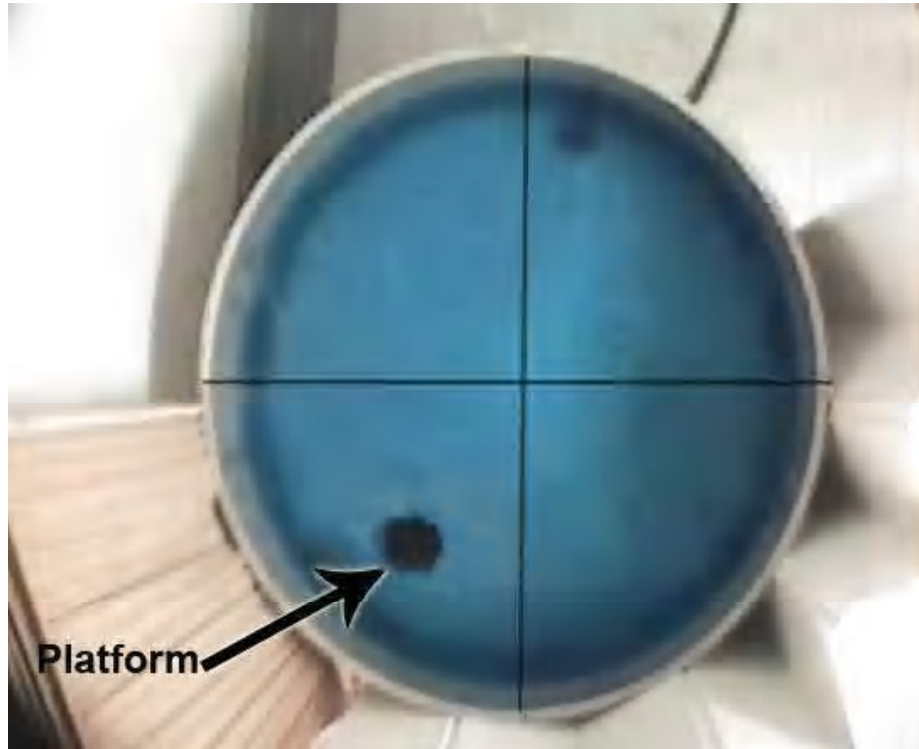
2- Hipotiroidi sıçan oluşturma işlemi: 13 adet 10 aylık yaşlı sıçanda hipotiroidi oluşturmak için 60 gün süre boyunca her gün % 0,5'lik 6-*n*-propyl thiouracil (PTU) den 0.1 ml içme sularına katılarak verildi.

3.2. MORRIS SU TANKI TESTİ UYGULAMASI

Morris Su Tankı testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgüllüğü kabul edilmiş bir testtir. Protokol, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır. Görünmez durumdaki platformun

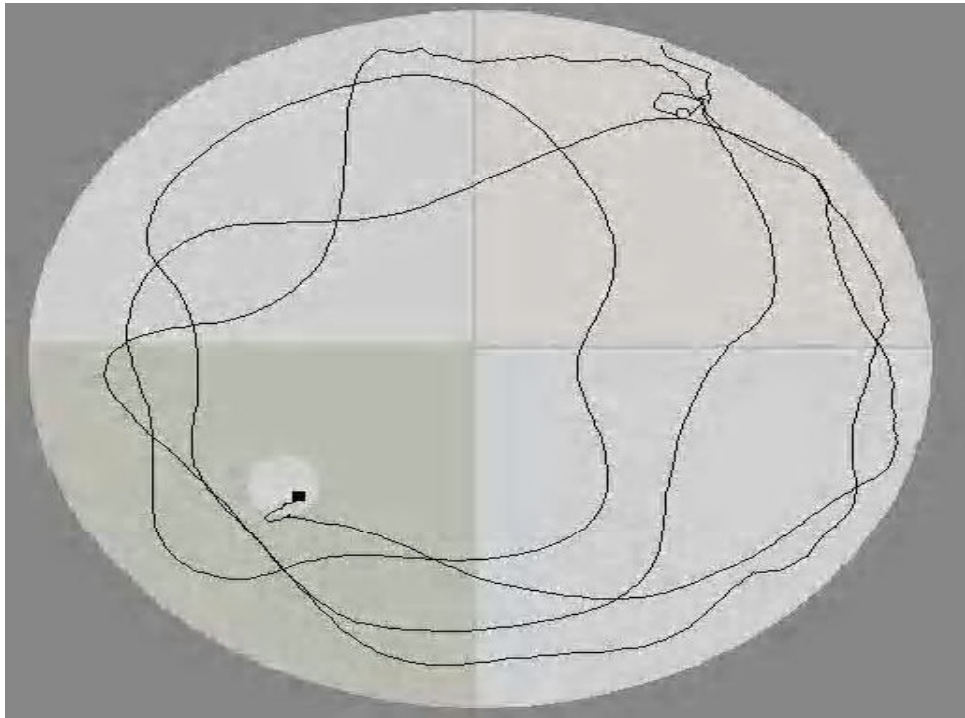
yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bunun için deneyde ip uçları kullanılır. dört gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğini “working memory” değerlendirmesini sağlar

Morris su tankı testi ile sıçanlarda uzamsal öğrenme ve bellek performansının değerlendirilmesi için; 180 cm çapında, 45 cm derinliğinde paslanmaz çelikten yapılmış bir su tankı kullanıldı. Tank; toksik olmayan mavi renkli bir boya ile opaklaştırılan ve sıcaklığı 22 ± 2 °C olacak şekilde ayarlanan su ile 25 cm yüksekliğine kadar dolduruldu. Deneyler sırasında suyun kirli olmamasına özen gösterildi. Bunun için tankın suyu her gün değiştirildi. Tanktaki suyun yüzey alanı sanal olarak dört eşit kadrana bölündü. Kadranlardan gelişigüzel birine (hedef kadran) ve tank duvarından 15 cm uzaklıkta su yüzeyinin 1-2 cm altında kalacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu yerleştirildi. Platform, sıçan üzerine çıktığında pençelerini yerleştirebileceği ve kendini emin hissedeceği lifli yapıda bir kumaşla kaplandı. Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesinde görsel ipucu olarak kullanması için havuzun çevresine paravanlar, zıt renkli geometrik şekil içeren panolar yerleştirildi ve çalışma süresince ipuçları ve platformun yerleri sabit tutuldu.



Resim 3.1 Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz Morris Su Tankı

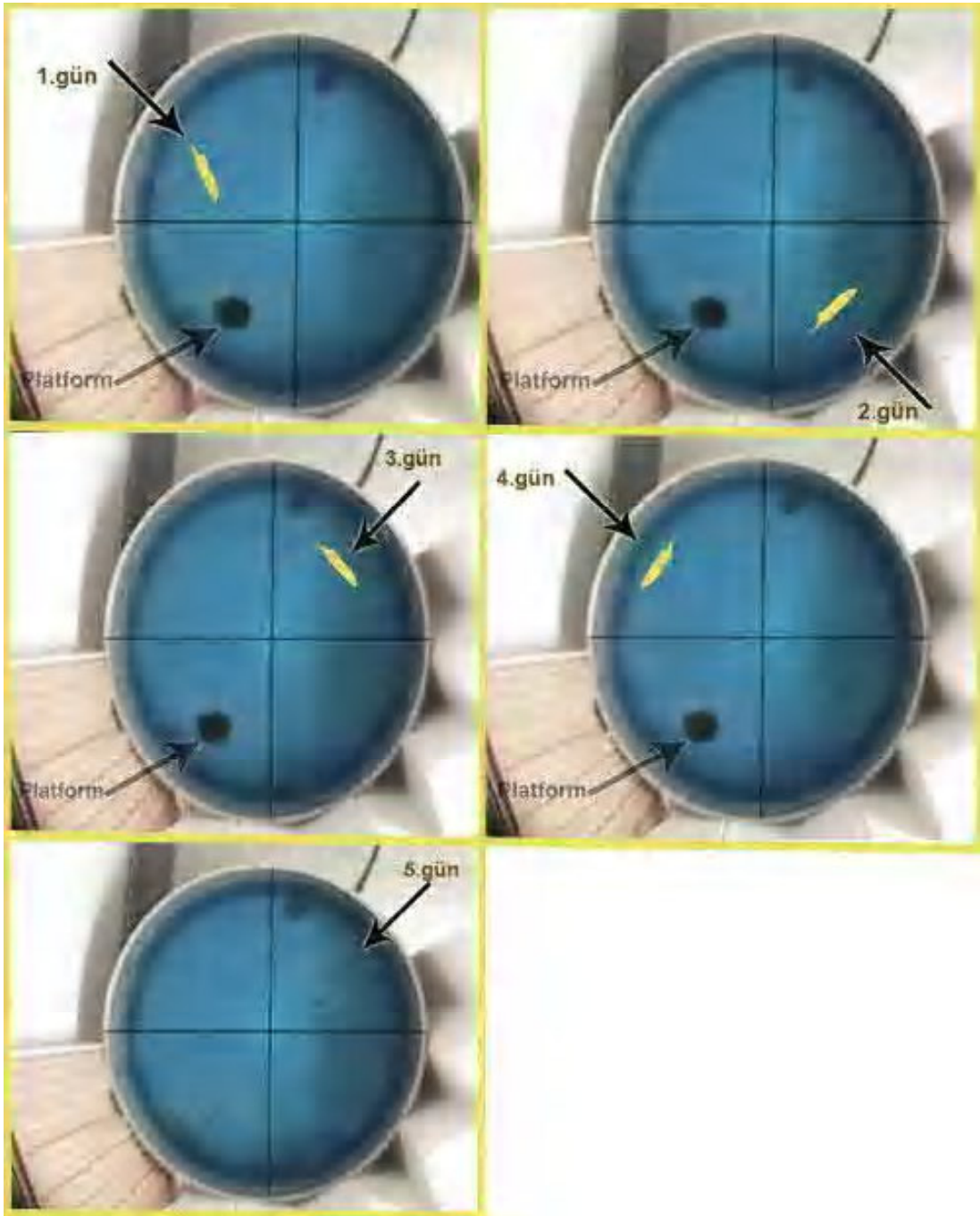
Deney süresince, sıçanın tank içindeki hareketlerini izlemek ve kaydetmek için bir video kamera tankın merkezi üzerine gelecek şekilde tavana monte edilip kayıtlar NOLDUS izleme ve kayıt sistemine aktarıldı. Bu sistem ve uygun yazılım kullanılarak sıçanın platforma kaçış süresi, yüzme sırasında kat ettiği yol uzunluğu, yüzme hızı ve her kadranda geçirdiği süre kayıt altına alındı. Bu veriler karşılaştırmalar ve istatistiksel analizler için kullanıldı.



Şekil 3.1 Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.

Morris Su Tankı ile uzamsal öğrenmenin değerlendirilmesi 5 günlük bir sürede gerçekleştirildi. İlk 4 gün öğrenme periyodu ve 5. gün test periyodu olarak çalışıldı. Her sıçan, ardışık 4 gün ve her gün 20 dakika aralıklarla 4 kez öğrenme denemelerine tabi tutuldu. Öğrenme denemelerinde, sıçanlar her gün farklı bir kadranda başlamak koşuluyla ve her denemede farklı bir kadranda suya bırakılıp 1 dakika içinde platformu bulması beklendi. Bu süre içerisinde platformu bulamaması durumunda, sıçan platforma yönlendirilip, tedirgin etmemeye özen gösterilerek platformun üzerine bırakıldı. Platformu bulup üzerine çıkan ya da platform üzerine yardımla çıkarılan sıçanın 20 sn süreyle platform üzerinde kalması ve görsel ipuçlarını tanıması sağlandı. Daha sonra platform üzerinden alınan sıçanlar kurularak kafeslerine yerleştirildi. Son öğrenme

denemesinden 24 saat sonra platform kaldırılarak bellek performansının değerlendirilmesi için test periyodu çalışıldı. Test periyodunda sıçanın 2 dakika süresince serbest yüzmesine izin verildi. Bu periyotta sıçanın hedef kadranda geçirdiği sürenin diğer kadrarlarda geçirdiği toplam süreye oranı belirlendi ve elde edilen değer bellek performansının değerlendirilmesinde veri olarak kullanıldı.



Resim 3.2. Morris Su Tankının günlere göre uygulama şeması (oklar her günün ilk atış yapılan kadrarını göstermiştir).

3.3. PLAZMA T4 VE T3 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Beş gün süreli Morris su tankı denemelerinden hemen sonra sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 5 dakika süre ile santrifüj edilmiş, plazma örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar -20oC’de saklanmıştır. Plazma sT3 ve sT4 ölçümleri için uygun ELISA kiti kullanılmıştır.

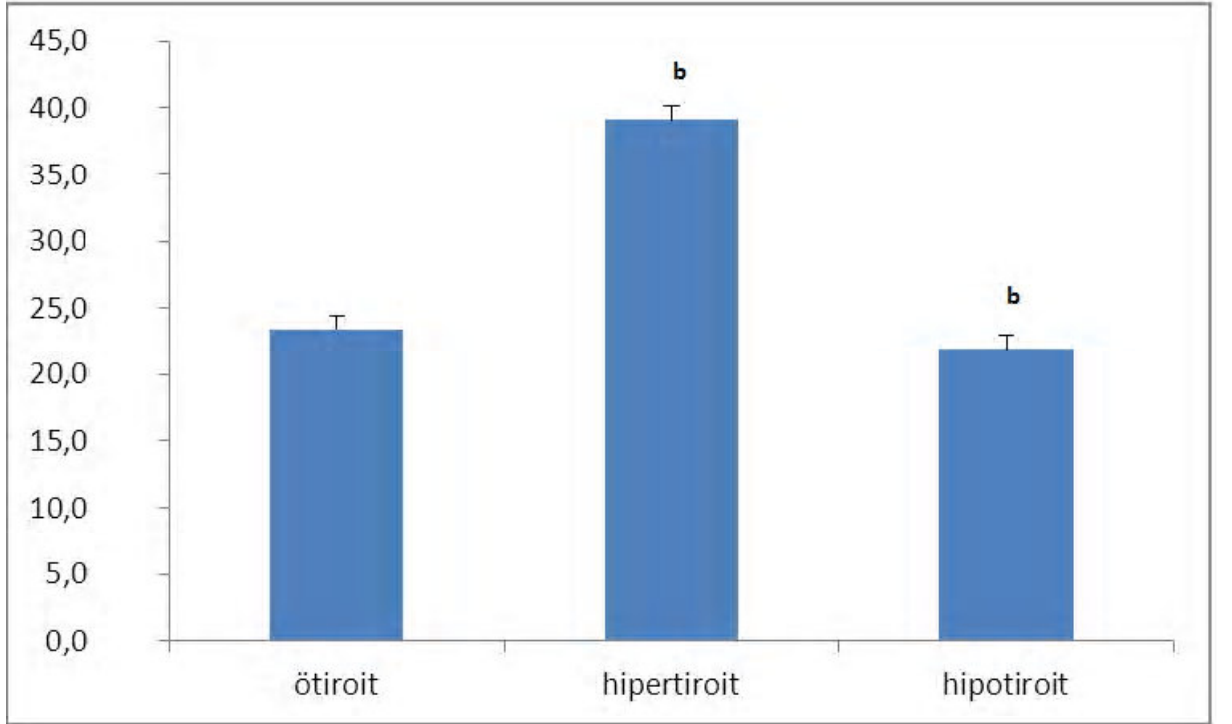
3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Morris Su Tankı testi sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS Version 16 paket programı ile Windows 7 Bilgisayar programında günler arası karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. TİROİT HORMON DEĞERLERİ

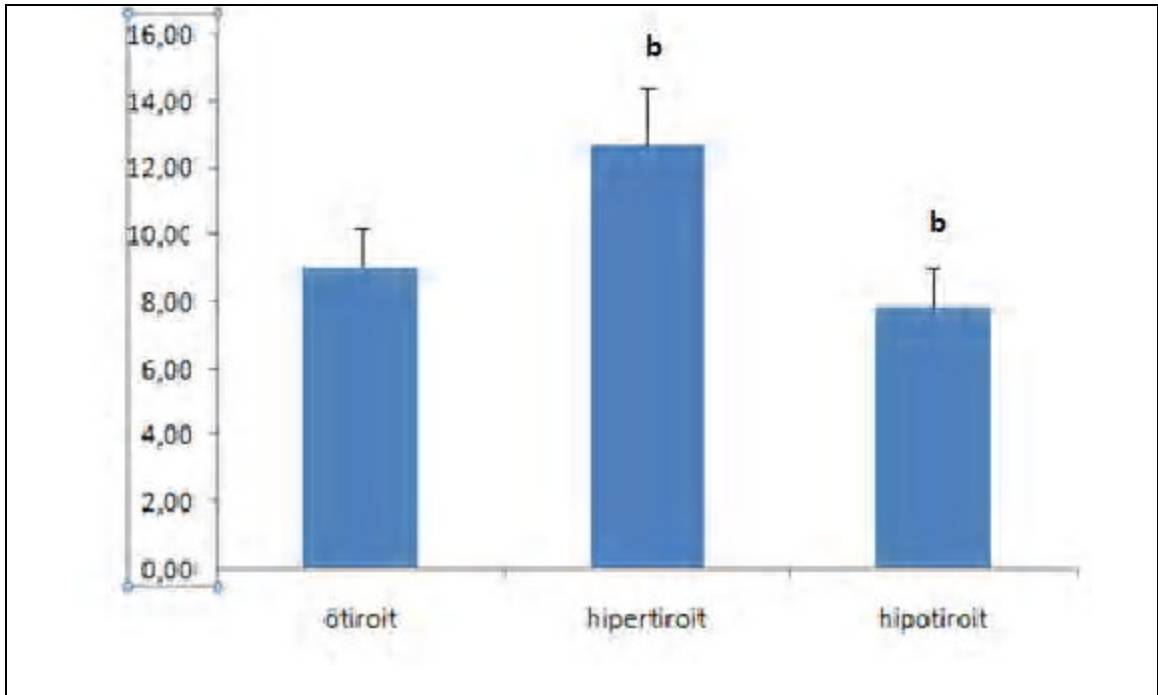
Morris su tankı denemelerinden hemen sonra yaşlı ötiroidi grubu ve yaşlı deney gruplarına ait sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kanın plazma sT3 ve sT4 düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen bulgular Şekil 4.1 , 4.2 de Tablo 4.1, 4.2’de gösterilmiştir. Hipotiroidili grupta kontrol grubundan ve hipertiroidili grubundan daha düşük plazma sT3 ($F_{2,18}=3,453$;b, $p<0,005$) ve sT4 ($F_{2,20}=3,548$;b, $p<0,005$) ölçülmüştür.



Şekil 4.1 Grup plazma sT4 değerleri (ng/dl) b; ötiroidiye göre ($p<0,05$) Değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi ($p<0,05$)

Tablo 4.1. Grup plazma sT4 değerleri (ng/dl) Değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi ($p<0,05$)

	Ötiroid n:16	Hipotiroit n:13	Hipertiroit n:16
sT4 (ng/dl)	23,41±6,69	21,93±2,85	39,09±2,92



Şekil 4.2 Grup plazma sT3 değerleri (pg/ml) b; ötiroidiye göre ($p<0,05$) Değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi ($p<0,05$)

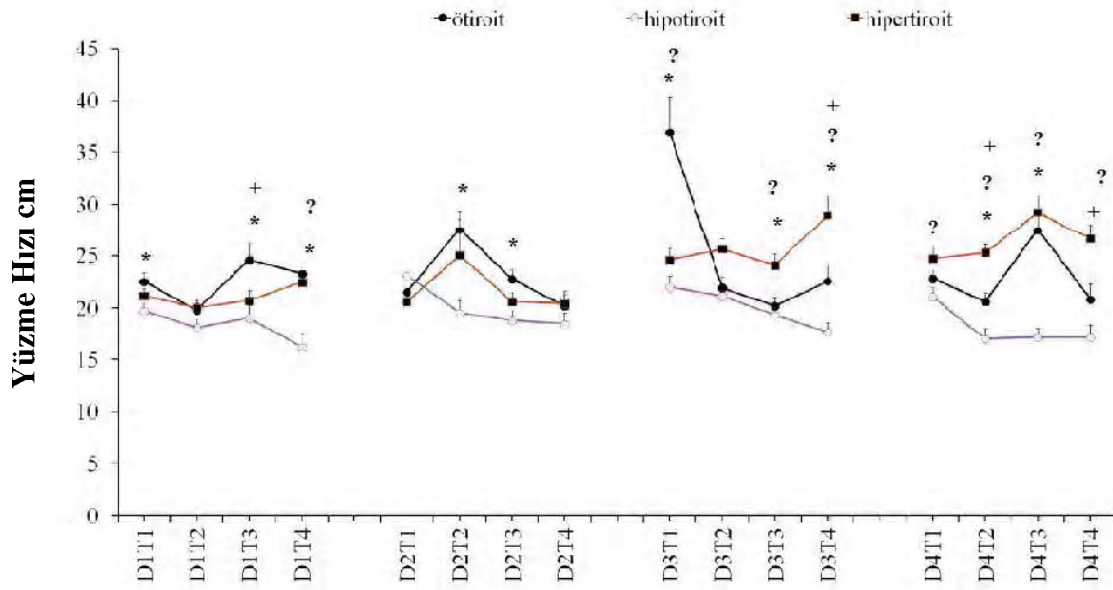
Tablo 4.2. Grupların sT3 değerleri (ng/dl) Değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi ($p<0,05$)

	Ötiroid n:16	Hipotiroit n:13	Hipertiroit n:16
sT3 (pg/ml)	9,06 ± 1,13	21,93±2,85	39,09±2,92

4.2 MORRİS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI

4.2.1 Yüzme hızı

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için yüzerken Morris su tankındaki ortalama yüzme hızı değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.3.'de sunulmuştur.



Şekil 4.3 Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). (D1:1.gün, T1:1.tiraj) (*:kontrol ile hipotroidi grupları arasında,+: kontrol ile hipertiroidi grupları arasında, ?: hipotiroidi ile hipertiroidi grupları arasında İstatistiksel anlamlılığı göstermektedir).

Şekil 4.3' de ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi gruplar yüzme hızları ortalama değerleri anlamlı gün ($F_{3,26}=9,65$ $p<0,001$), trial etkisi ($F_{3,126}=7,59$ $p<0,001$) göstermiştir. Gün x grup etkileşimi ($F_{6,126}=4,74$ $p<0,001$) bulunmuştur. Trial x grup etkileşimi ($F_{6,26}=6,97$ $p<0,001$) ve gün x grup x trial etkileşiminde ($F_{18,378}=6,34$ $p<0,001$) anlamlı etki görülmüştür.

Bu yüzden tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Posthoc LSD testine göre;

1. Gün:

1.trilde kontrol grubu ve hipotiroidi arasında anlamlı fark (* $p=0,018$) bulunmuştur.

3. trialde kontrol grubu ve hipotiroidi grubu arasında(* $p=0,006$) ve kontrol grubu ve hipertiroidi grup arasında anlamlı fark (+ $p=0,038$) bulunmuştur.

4. trialde kontrol grubu hipotiroidi grubu ile (* $p=0,001$) ve hipotiroidi ile hipertiroidi arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

2. Gün :

2. trialde kontrol grubu hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,035$) , 3. Trialde kontrol ile hipotiroidi arasında anlamlı fark (* $p=0,005$) bulunmuştur.

3.Gün:

2.trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,008$), hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,003$) bulunmuştur.

3. trialde kontrol grubu hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,005$), hipotiroidi grup ile hipertiroidi grup arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

4. trialde kontrol grubu hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,035$) , kontrol grubu hipertiroidi grubu arasında (+ $p=0,004$), hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

4.Gün:

1.trialde hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,009$) bulunmuştur.

2.trialde kontrol grubu hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,006$), kontrol grubu ile hipertiroidi grubu arasında (+ $p=0,001$) , hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

3.trialde kontrol grubu hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,001$) , hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

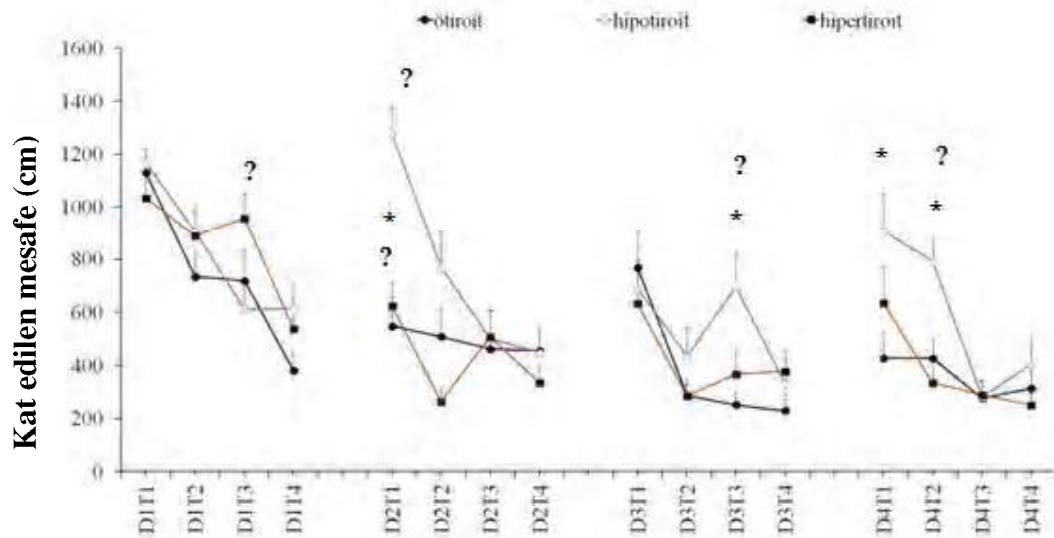
4.trialde kontrol grubu ile hipertiroidi grubu arasında (* $p=0,004$), hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

Tablo 4.3. Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$)

	Ötiroidi n:16	Hipotiroidi n:13	Hipertiroidi n:16
1.gün	22,5±0,6	19,0±0,6	21,1±0,4
2.gün	23,0±0,7	20,5±0,6	21,7±1,0
3.gün	25,4±1,3	20,8±0,5	25,8±0,7
4.gün	22,9±0,7	18,6±0,6	26,5±0,6

4.2.2 Kat edilen mesafe

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında kat ettiği toplam yol uzunluklarının ortalama değerlerinin dört trialde 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4,4’de sunulmuştur.



Şekil 4.4. Gruplar için öğrenme periyodundaki her bir günde her bir trialde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). (*:kontrol ile hipotroidi grupları arasında,+: kontrol ile hipertroidi grupları arasında, ?: hipotiroidi ile hipertroidi grupları arasında İstatistiksel anlamlılığı göstermektedir)

Şekil 4,4.'te görüldüğü üzere kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında kat ettiği toplam yol uzunluklarının ortalama değerleri anlamlı gün ($F_{3,126}=41,077$) ve trial ($F_{3,126}=48,626$) etkisi göstermiştir. Gün x grup ($F_{6,126}=2,673$ $p<0,005$) ve trial x gün x grup ($F_{18,378}=2,654$ $p<0,001$) etkileşimi göstermiştir. Trial x grup ($F_{6,126}=2,673$) anlamlı etki göstermiştir. Bu yüzden tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Posthoc LSD testine göre;

1.Gün:

3. trialde, hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,028$) bulunmuştur.

2.Gün:

1.trialde, hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında (? $p=0,001$), kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında anlamlı fark (* $p=0,001$) bulunmuştur.

2.trialde, hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

3.Gün:

3.trialde, kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,012$), hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,019$) bulunmuştur.

4. Gün:

1.trialde, kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,012$),

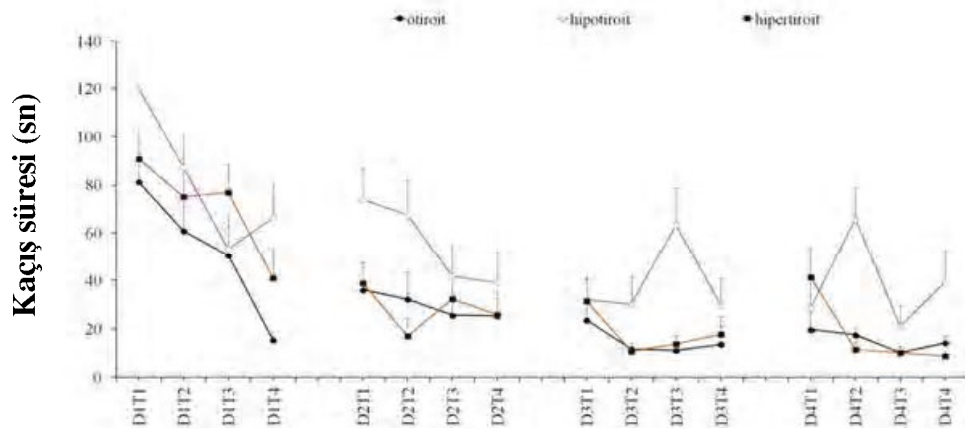
2.trialde, kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,004$), hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

Tablo 4.4.Gruplar için öğrenme periyodundaki her bir günde her bir trialde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$)

	Ötiroid n:16	Hipotiroid n:13	Hipertiroit n:16
1.gün	740,3 $\pm$ 54,6	824,6 $\pm$ 53,7	853,6 $\pm$ 51,5
2.gün	493,5 $\pm$ 49,8	749,4 $\pm$ 70,1	432,1 $\pm$ 42,5
3.gün	383,6 $\pm$ 50,9	537,4 $\pm$ 57,6	414,8 $\pm$ 48,1
4.gün	360,9 $\pm$ 36,6	595,4 $\pm$ 59,7	377,2 $\pm$ 47,9

4.2.3 Kaçış süresi

Kontrol (ötiroidi) ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında geçirdikleri sürelerin ortalama değerlerinin dört trialde 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4,5.'de sunulmuştur.



Şekil 4.5. Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$. İstatistiksel anlamlılığı göstermektedir.)

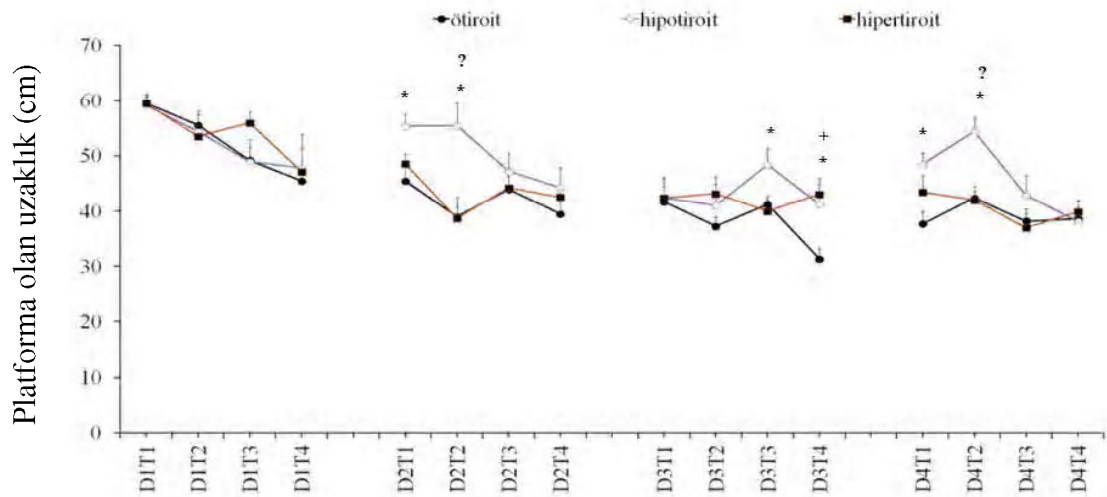
Ötiroidi ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulma sürelerinin ortalama değerleri incelendiğinde anlamlı gün ($F_{3,126}=48,314$) ve trial ($F_{3,126}=14,229$) etkisi görülmüştür. Anlamlı trial x gün x grup etkileşimi bulunmuştur. ($F_{18,378}=2,266$) $p=0,002$. Gün x grup ($F_{6,126}=1,223$) $p>0,005$ ve trial xgrup ($F_{6,126}=1,233$) anlamlılık görülmemiştir.

Tablo 4,5 Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).

	Ötiroid n:16	Hipotiroid n:13	Hipertiroit n:16
1.gün	52,1±6,0	77,0±6,7	71,1±6,2
2.gün	29,9±4,8	51,9±6,8	28,6±4,4
3.gün	15,1±2,7	35,9±6,2	18,5±3,2
4.gün	15,4±2,2	35,8±6,2	18,0±3,6

4.2.4. Platforma olan uzaklık

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda dört trialde platformu bulmak için Morris su tankında platforma olan ortalama uzaklık değerlerinin 1.günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.6.'te sunulmuştur.



Şekil 4.6. Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıkdeğişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). (*:kontrol ile hipotiroidi grupları arasında,+: kontrol ile hipertiroidi grupları arasında,?: hipotiroidi ile hipertiroidi grupları arasında İstatistiksel anlamlılığı göstermektedir.)

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıklarının ortalama değerlerinin dört trialde günler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($F_{3,126}=14,543$; $p<0,001$) bulunmuştur. Trial x grup etkisi anlamlı bulunmamıştır. ($F_{6,126}= 1,34$ $p>0,005$).

Anlamlı gün ($F_{3,126}=42,913$) ve trial ($F_{3,126}=14,543$) etkileşimi görülmüştür. Gün x grup ($F_{6,126}=2,315$ $p<0,005$), gün x trial x grup ($F_{18,378}=1,74$ $p<0,005$) anlamlı etki göstermiştir. Bu yüzden tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Posthoc LSD testine göre;

2.Gün :

1.trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,013$),

2.trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,001$) , hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

3.Gün:

3.trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,027$),

4. trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,017$), kontrol grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (+ $p=0,003$) bulunmuştur.

4. Gün:

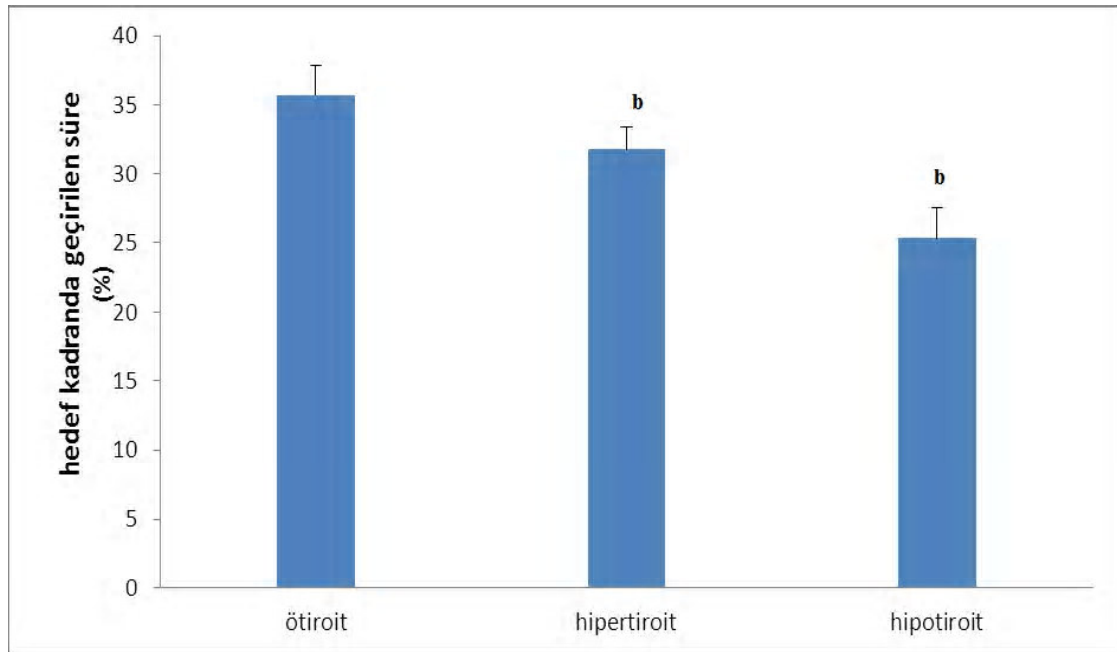
1.trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,005$) ,

2.trialde kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında (* $p=0,001$), hipotiroidi grubu ile hipertiroidi grubu arasında anlamlı fark (? $p=0,001$) bulunmuştur.

Tablo 4.6. Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıkdeğişimi (değerler ortalama $\pm$ Standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).

	Ötiroid n:16	Hipotiroit n:13	Hipertiroit n:16
1.gün	52,5 $\pm$ 1,2	53,2 $\pm$ 2,1	54,0 $\pm$ 1,5
2.gün	42,0 $\pm$ 1,5	49,2 $\pm$ 1,8	43,5 $\pm$ 1,1
3.gün	37,9 $\pm$ 1,1	43,0 $\pm$ 1,8	42,1 $\pm$ 1,4
4.gün	39,2 $\pm$ 1,1	45,5 $\pm$ 1,7	40,6 $\pm$ 1,2

4.2.5 Sıçanların hedef kadranda bulunma oranı (probe)



Şekil 4.7. Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)’si cinsinden değerleri (değerlerin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ İstatistiksel anlamlılığı göstermektedir) b:ötiroidi grubuna göre

Tablo 4.7. Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)’si cinsinden değerleri (değerlerin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$)

ÖTİROİDİ n: 16	HİPOTİROİT n:13	HİPERTİROİT n:16
35,74 $\pm$ 2,15	25,33 $\pm$ 2,26	31,79 $\pm$ 1,57

Bellek performansının değerlendirmede kullanılan hedef kadranda bulunma oranı yüzde değerlerinin gruplara göre değerleri Şekil 4.7 de gösterilmiştir. Tek yönlü ANOVA testi, 3 grubun değerleri arasında anlamlı bir farkın olduğunu ($F_{2,44}=6,529$; $b, p < 0,001$) göstermiştir.

Yaşlı hipotiroidi grubu ötiroidi grubuna göre anlamlı derecede hafıza kaybına uğramıştır ($b, p < 0,001$). Yaşlı hipotiroidili sıçanlar yaşlı hipertiroidili sıçanlara göre hatırlamada daha kötü performans göstermiştir ($p < 0,005$).

5.TARTIşMA VE SONUÇ

İnsanlar, insan dışı primatlar ve kemirgenlerde yapılan çalışmalar türler arasında kognitif ilişkili farklılıkları ortaya çıkarır. Kemirgenlerde, bazı yaşlı hayvanlarda şiddetli kognitif bozulma gelişirken diğerkleri normal kognitif yeteneklerini korur (104-105). Özelde, uzamsal bellek gibi hipokampüs bağımlı görevler önemli oranda etkileniyor görünmektedir. Uzamsal yön bulma görevlerindeki performansın yanı sıra değışen çevreyi hızla çözme yeteneğı de etkilenir (105,106).

Kemirgenlerde uzamsal öğrenme ve belleğı değıerlendirmek için çeşitli davranışsal testler geliştirilmiştir. Morris su labirentihipokamps bağımlı uzamsal bellek oluşumu ve retansiyonunun belki de en sık kullanılan ölçütüdür. Bu testte hayvanlar büyük bir su havuzuna yerleştirilir ve havuzda görme alanından saklanan bir platformun yerini bulmak için görsel ipuçlarının kullanımı konusunda eğıtilir. Morris su labirentindekiperformansı hem fareler hem de kobaylarda yaşla birlikte azaldığı ortaya konmuştur (106-108).

Yapılan bu çalışmada yaşlı ötroidi, yaşlı hipotiroidi ve yaşlı hipertiroidi gruplarının öğrenme performansları değıerlendirme kriteri olan tank içerisinde kat edilen mesafe gruplar arası farklılık göstermiştir. Yaşlıhipotiroidililer yaşlı ötroidili gruplara göre platformu bulmak için daha fazla yüzmüşlerdir. Yaşlı hipertiroidili grup ise yaşlı ötroidi ve hipotiroidili gruplardan daha az süre yüzüp platformu bulmuşlardır. Platforma uzaklık, kaçış süreleri arasında da gruplar arası gün farklılıkları bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır. Kat edilen mesafe gruplar arası farklılık göstermesine rağmen tiroid hormon durumunun öğrenmede çok etkin olduğunu söylemek doğıru sayılmaz. Çünkü sıçanlar tiroit durumlarına göre yüzme hızlarında istatistiksel anlamda farklılık göstermiştir. Hafıza performansı için sıçanların hedef kadranda bulunma oranları değıerlendirildiğinde hem hipertiroidihemdehipotiroidili

gruplarda ötiroidi gruplardan daha az süre bulunmuşlardır, yani tiroit durumu hafıza fonksiyonunu olumsuz yönde etkilemiştir.

Öğrenme ve hafıza performansı kemirgenlerde sinaptikplastisite etkinliklerindeki değişiklikler incelenerek yorumlanır..Sinaptikplastisitepresinaptik liflerin tekrar tekrar uyarılmasıyla oluşur. Sinaptikplastisitedeki kısa süreli artış; 1 saniye içinde gerçekleşen “sinaptikfasilitasyon”, 10 saniyeden daha az süren “sinaptik birikme” ve birkaç dakika süren “post-tetanik güçlenme (PTG)” olmak üzere üç kategoride incelenir (118). Sinaptikplastisitedeki uzun süreli ise artış ise UDG ve UDB gibi modellerle incelenir. Bu modelde UDG, yüksek frekanslı uyarıyı takiben en az 60 dakika süren (181)sinaptik etkinlikteki artış olarak tanımlanmaktadır. Sinaptikplastisitenin bütün formları sinaptik güçlenmede artışa sebep olmaz. Örneğin düşük frekanslı uyarı uzun dönemli baskılanma denilen sinaptik etkinlikte azalmaya sebep olur. Ayrıca önceden indüklenen UDG, takip eden düşük frekanslı uyarı ile tekrar eski haline geri döner, bu duruma depotansiyelizasyon denir (182). Böylece aralarında UDG’nin de bulunduğu birçok farklı sinaptikplastisite formu oluşur. Elektrofizyolojik kayıtlarda değerlendirmede kullanılan EPSP, hepsi aynı anda ve aynı yönde uyarılar alan bütün postsinaptik nöronların geçici depolarizasyonunun birbirine eklenen bir yanıtıdır. Eğer membrandakidepolarizasyon bir aksiyon potansiyeli doğurursa, bu aksiyon potansiyellerinin birikmiş hali PS olarak kaydedilir. Ne kadar fazla nöron aksiyon potansiyeli oluşturursa o kadar büyük PS kaydedilmiş olur.

UDB önceden öğrenilmiş bir işin eliminasyonu veya modifikasyonu için gerekli görülür ve UDB’daki değişmelerin ise performansı hangi yönde etkileyeceği tartışmalıdır. UDB’nınfarmakolojikbloklanması “tersini öğrenme (reversallearning) işini (bu iş ilk öğrenilen işin unutulup yeni bir işin öğretilmesi esasına dayanır) bozarken, UDB’nın kolaylaşması ile bu işteki performans artar. Ancak diğer bazı çalışmalar Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozulma ve kolaylaşmış / artmış UDB ilişkisine dikkat çekmektedir. Yeni bir uzamsal bilginin öğrenilmesi sırasında UDG’ye; öğrenilen bilginin silinmesi ise UDB ve DP’ye benzer süreçler aktive olduğundan, UDG/UDB arasındaki denge, sağlıklı bir öğrenme-bellek süreci için önemli görülmektedir. Sinaptikplastisite veya beynin yeniden organize olma, nöronal yollar geliştirme ve bunları temizleme yeteneği anıların geliştirilmesi ve sürdürülmesi için gereklidir (115,116). Hem UDG hem de UDB tipik olarak izole hipokampal kesitlerde kaydedilir.

Hücre içine hızlı kalsiyum girişini içeren UDB protein transkripsiyonu, translasyonu ve hücre membranına yeni reseptörlerin eklenmesini artıran hücre içi sinyal kaskadının aktivasyonu ile hücrenin uyarılabilirliğinin güçlenmesine yol açar (117,118). UDB transkripsiyon, translasyonu değiştiren ve reseptörlerin yeniden hücre içine geçmesini indükleyen zıt bir etkiye sahip olup hücre uyarılabilirliğinin azalmasına yol açar (119,120). UDB ve UDB'nin öğrenme ve belleğin hücresel bağlantıları olduğuna inanılmaktadır (115,116).

Güçlü, yüksek yoğunluklu uyarı protokolleri UDB'de yaşlı ve genç kobaylar arasında fark ortaya çıkarmaz (106). Aksine, düşük uyarı veya düşük amplitüdlü akımla uyarı modelleri yaşlı kobaylarda CA1 ve dentatgirustaki UDB indüksiyonunda bozukluk ortaya çıkarır. Kobaylar ve farelerdeki çalışmalar da yaşlı hayvanların UDB'nin sürdürülmesinde bozukluklar sergilediğini ve UDB dayanıklılığının hipokampus bağımlı görevlerdeki performansla bağlantılı olduğunu ortaya koydu (121-122). Bunun ötesinde, bozukluk bulunmayan kobaylara kıyasla kognitif bozukluk bulunan yaşlı kobayların hipokampusünde UDB azalmıştır (123,124). Çalışmalar yaşlı kemirgenlerin UDB'ye daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir. İlginçtir ki, UDB indüksiyonu için gerekli uyaran eşiği yaşlı hayvanlarda daha düşük görünmektedir, bu durum belki de anıların silinmesini kolaylaştırır (125,126). Geriye bu spesifik özelliğin yeni anıları ve tipik olarak yaşlı bireylerde görülen gerçekleri kodlama yeteneğini nasıl etkilediğinin belirlenmesi kalmıştır.

Hipokampal UDB ve UDB'deki yaşla ilişkili değişikliklere ek olarak çeşitli çalışmalar sinaptik fonksiyondaki değişikliklere sinaps yapısındaki yaşla ilişkili değişikliklerin eşlik ettiğini göstermektedir. Çoğu çalışma yaşlanmasının hipokampus ve prefrontal korteksin toplam nöronlarında önemli bir kayba sebep olmaz (127). Bununla birlikte, çeşitli çalışmaların yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak nörojenezin azaldığına işaret eder (128,129). Azalan nörojenez ek olarak kanıtlar yaşlanmaya sinaps kayıplarının eşlik ettiğini düşündürür. Sinaptik kayıp büyüklüğünün öğrenme bozukluğunun şiddeti ile korelasyon göstermesi hipokampal sinaps kaybının yaşla ilişkili kognitif bozukluğa doğrudan katkı yaptığı düşüncesini destekler (130,131). Yaşlı kobayların hipokampusünde gözlenen sinaptik kayıp hem presinaptik (132) hem de postsinaptik terminallerin (133) kaybına bağlı olabilir. Presinaptik terminaller tek-sinaps butonları, çoklu-sinaps butonları veya sinaps yapmayan (non-sinaptik) butonlar olabilir (134).

Daha önemlisi, hipokampus bağımlı çağrışımlı öğrenmeye çoklu-sinaps butonlarının oluşumu ile sonuçlanan seçici sinaptojenez eşlik eder (135). Bu süreç inter-nöronalUDG yayılımı sırasında girdi spesifikliğinin korunması ve sonucunda hipokampus bağımlı modellerle başarılı öğrenme ile bağlantılıdır (136). Elektron mikroskopi kullanılan çalışmalar oluşan terminal tipinde yaşla ilişkili değişiklikler ortaya koymuştur. Özelde, bellek bozukluğu bulunan yaşlı dişi maymunlar dentatgirusta daha az çoklu-sinaps butonlarına ve iki kat daha fazla non-sinaptik butonlara sahiptir (134,137). Son olarak, yaşlı kemirgenler ve maymunlar hipokampus ve kortekste azalan kognitif performansla ilişkili önemli postsinaptik çıkıntı kaybın sergiler (130).

Çeşitli çalışmalar yaşlanmanın bir fonksiyonu olarak hücre membranı boyunca kalsiyum iletiminde değişiklikler ortaya koymuştur. Kalsiyumun hücre içine girişi UDG veya UDB'yi tetikleyen sinaptik iletimdeki son basamaktır. Bu yüzden, hücre membranı boyunca kalsiyum iletkenliğindeki değişiklikler yaşlı hayvanlarda sinaptikplastisite üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Yaşlı kobaylar CA1 piramidal hücrelerde L tipi Ca kanalı yoğunluğunda artış gösterir, bu artış L tipi Ca^{++} akımlarında artışa yol açar(139,140). Morris su labirentindeki performans L tipi kalsiyum kanalı yoğunluğu ile ters orantılı olup bu değişik öğrenme ve bellek üzerinde önemli etki gösterir (140). Ayrıca, yaşlı kemirgenlerden elde edilen CA1 piramidal hücreler kalsiyum aracılı aksiyon potansiyellerinin süresinde artış gösterir (141,142). Aksiyon potansiyeline yanıt olarak içe doğru kalsiyum akışı içe doğru kalsiyum aracılı potasyum akımı oluşturur. Potasyum kanalları kalsiyum kanallarından daha yavaş açılır ve kapanır, bu durum aksiyon potansiyelini takiben hücrenin geçici olarak artçı hiperpolarizasyonuna yol açar (AHP). Bu fenomen kemirgenlerde ve tavşanlarda yaşta artmış olup uzun süreli depolarizan akıma yanıt olarak aksiyon potansiyelinin daha seyrek ateşlenmesine yol açar (143,144).

Aksiyon potansiyelini takiben kalsiyumun içe akışı hücresel aktivitede global değişikliklere yol açan çeşitli hücre içi sinyal kaskatlarını tetikler. Yaşlı, bozukluk bulunan hayvanlardaki farklı kalsiyum iletkenliği sinaptik girdiye karşı hücre içi sinyal yollarını uygunsuz şekilde aktive ederek yaşlı hayvanlarda sinaptikdisfonksiyona ve kognitif bozukluğa yol açan bir hücresel yanıt oluşturabilir. Bu kaskatların bir kısmının UDG/UDB, öğrenme ve bellek oluşumu için gerekli olduğu gösterilmiştir ve dolayısıyla bunlar yaşla ilişkili kognitif azalmanın düzeltilmesinde cazip hedeflerdir.

TH birçok farklı biyolojik süreçleri etkilemektedir. TH'nin non-genomik etkileri nükleustaki TR aracılığıyla gerçekleştirilen transkripsiyonel regülasyonun düzenlenmesinden çok daha hızlıdır (183,184). TH birçok non-genomik etkisini ortaya çıkarmak için çok sayıda yolağı etkiler (183-187). Birincisi, uzun zamandır bilinen, TH'nin hücre yüzey proteinlerine bağlanabilmesidir (185). TH'ler Integrin $\alpha V\beta 3$ dışında tam olarak tanımlanmayan proteinlere tutunurlar. Integrin $\alpha V\beta 3$ 'ün T4'e güçlü bir şekilde bağlandığı, T3'e ise daha az oranda bağlandığı bilinmektedir (185). TH'nin integrine bağlanması hücre-ekstraselüler matriks etkileşimini etkilediği ve hızlı bir şekilde hücre içi sinyal iletim süreçlerini başlattığı düşünülmektedir. İkincisi, hücre içerisindeki birçok sitozolik proteinler tiroit hormonuna bağlanır (184-188). Bu sitozolik proteinlerin çoğu enzim özelliği gibi birçok ek fonksiyonlara sahiptir. Böylece TH'nin bu proteinlere bağlanması proteinlerin enzimatik fonksiyonlarını etkileyebilir veya enzimatik özelliklerinin düzenlenmesi tiroit hormonuna bağlanmayı etkileyebilmektedir.

Demansla karakterli pek çok hastalıkta, defektli sinaptik plastisitenin rolü vurgulanmaktadır. Vakaların çoğunda, bilişsel bozulmanın kesin nedeni bilinemez ve bu bilişsel kayıplar, ölüme kadar götürebilen patolojilere neden olur. Bu hastalıklarda hipokampus en önemli beyin bölgelerinden biridir ve demansa neden olan veya bu nedeni tetikleyen faktörler yaygın araştırmaların konusudur. Önceki projelerimizden elde edilen bulgular, normal tiroit hormon düzeylerinin sinaptik plastisitenin göstergeleri olan UDG ve UDB yanıtları arasındaki dengenin oluşmasında rol oynayabileceğini göstermektedir. Hiper- ve hipotiroidi durumlarında azalmış UDG yanıtları ve stabil UDB yanıtları gözlenmiş ve bu bulgular, intrahipokampal tiroksin uygulanması ile teyit edilmiştir. Ayrıca, distiroidi durumunda gözlenen bozulmuş UDG/UDB dengesinden MAPK yolağının sorumlu olabileceği de değerlendirilmiştir.

Yaşlanma ile birlikte tiroit durumlarının hafızayı etkileme mekanizması ile ilgili çalışmalarımız devam etmektedir, elde edilecek bulgular demans ya da AD gelişiminde rol oynayan faktörlerin belirlenmesinde önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Squire L.R, Stark CE, Clark RE. The medial temporallobe. Annu Rev Neurosci 2004; 27: 279-306.
2. Knierim J.J. The hippocampus. Curr Biol 2015; 25: R1116-21.
3. Munoz-Lopez M. Past, present, and future in hippocampal formation and memory research. Hippocampus 2015; 25: 726-30.
4. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neuron sand new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory. Nat Rev Neurosci 2010; 11: 339-50.
5. Colgin LL, Moser EI, Moser MB. Understanding memory through hippocampal remapping. Trends Neurosci 2008; 31: 469-77.
6. Jones MW, McHugh TJ. Updating hippocampal representations: CA2 joinsthecircuit. TrendsNeurosci 2011; 34: 526-35.
7. Morris RG. The mantle of the heavens. Reflections on the 2014 Nobel Prize formedici neorphysiology. Hippocampus 2015; 25: 682-9.
8. Munoz-Lopez M. Past, present, and future in hippocampal formation and memory research. Hippocampus 2015; 25: 726-30.
9. Freitas C. Farzan F. Pascual-Leone A. Assessing brain plasticity across the lifespan with transcranial magnetic stimulation: why, how, and what is the ultimate goal. Front Neurosci 2013; 7: 42.
10. Merkley C.M. Jian C. Mosa A. Tan Y.F. Wojtowicz J.M. Homeostatic regulation of adult hippocampal neurogenesis in aging rats: long-term effects of early exercise. Front Neurosci 2014; 8: 174.

11. Albayn NY. Age-related cognitive decline: can neural stem cells help us. *Aging* 2012; 4: 176–186.
12. Strange B.A, Witter M.P, Lein E.S, et all. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014; 15: 655–669.
13. Jinno S. Aging affects new cell production in the adult hippocampus: A quantitative. *Chan Neuronat* 2016;76:64-72.
14. Gaarskjaer F.B. Organization of the mossy fiber system of the rat studied in extended hippocampi. II. Experimental analysis of fiber distribution with silver impregnation methods. *J. Comp. Neurol* 1978; 178: 73–88.
15. Witter M.P. Van Hoesen G.W. Amaral D.G. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J. Neurosci* 1989; 9: 216–228.
16. Ishizuka N. Laminar organization of the pyramidal cell layer of the subiculum in the rat. *J. Comp. Neurol* 2001; 435: 89–110.
17. Van Groen T. Wyss J.M. Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *J. Comp. Neurol* 2003; 463: 249-263.
18. Jinno S. Kosaka T. Stereological estimation of numerical densities of glutamatergic principal neurons in the mouse hippocampus. *Hippocampus* 2010; 20: 829–840.
19. Dong H.W. Swanson L.W. Chen L. Fanselow M.S. Toga A.W. Genomicanatomic evidence for distinct functional domains in hippocampal field CA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 11794–11799.
20. Long J.M. Mouton P.R. Jucker M. Ingram D.K. What counts in brain aging Design-based stereological analysis of cell number. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1999; 54: B407–B417.
21. Altman J. Das, G.D. Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature* 1967; 214: 1098–1101.
22. Cameron H.A. Woolley C.S. McEwen B.S. Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993; 56: 337–344.

23. Kaplan M.S. Hinds J.W. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977; 197: 1092–1094.
24. Balu D.T. Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 232–252.
25. Shors T.J. Miesegaes G. Beylin A. Zhao M. Rydel T. et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001; 410: 372–376.
26. Drapeau E. Mayo W. Aurousseau C. Le Moal M. Piazza P.V et al. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100: 14385–14390.
27. Dupret D. Fabre A. Dobrossy M.D. Lemair V. Oliet S.H. et al. Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biol.* 2007; 5: e214.
28. Farioli-Vecchioli S. Saraulli D. Costanzi M. Pacioni S. Cina I. et al. The timing of differentiation of adult hippocampal neurons is crucial for spatial memory. *PLoS Biol.* 2008; 6: e246.
29. Richetin K. Leclerc C. Toni N. Gallopin T. Pech S. et al. Genetic manipulation of adult-born hippocampal neurons rescues memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain* 2015; 138: 440–455.
30. Opendak M. Gould E. Adult neurogenesis: a substrate for experiencedependent change. *Trends Cogn. Sci* 2015; 19: 151–161.
31. Brazel C.Y. Limke T.L. Osborne J.K. Miura T. Cai J. et al. Sox2 expression defines a heterogeneous population of neurosphere-forming cells in the adult murine brain. *Aging Cell* 2005; 4: 197–207.
32. Francis F. Koulakoff A. Boucher D. Chafey P. Schaar B. et al. Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron* 1999; 23:247–256.

33. Gleeson J.G. Lin P.T. Flanagan L.A. Walsh C.A. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron* 1999; 23: 257–271.
34. Brown J.P. Couillard-Despre's S. Cooper-Kuhn C.M. Winkler J. Aigner L. et all. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 2003; 467: 1–10.
35. Rao M.S. Shetty A.K. Efficacy of doublecortin as a marker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci* 2004; 19: 234–246.
36. Kempermann G. Kuhn H.G. Gage F.H. Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997; 94: 10409–10414.
37. Liu Y. Fujise N. Kosaka T. Distribution of calretinin immunoreactivity in the mouse dentate gyrus. I. General description. *Exp. Brain Res.* 1996; 108: 389–403.
38. Celis J.E. Celis A. Cell cycle-dependent variations in the distribution of the nuclear protein cyclin proliferating cell nuclear antigen in cultured cells: subdivision of S phase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985; 82: 3262–3266.
39. Gerdes J. Lemke H. Baisch H. Wacker H.H. Schwab U. et all. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol* 1984; 133: 1710–1715.
40. Kempermann G. Jessberger S. Steiner B. Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 2004; 27: 447–452.
41. Dawirs R.R. Hildebrandt K. Teuchert-Noodt G. Adult treatment with haloperidol increases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus. *J. Neural Transm* 1998; 105: 317–327.
42. Ferland R.J. Gross R.A. Applegate C.D. Differences in hippocampal mitotic activity within the dorsal and ventral hippocampus following flurothyl seizures in mice. *Neurosci Lett* 2002; 332: 131–135.

43. Snyder J.S. Radik R. Wojtowicz J.M. Cameron H.A. Anatomical gradients of adult neurogenesis and activity: young neurons in the ventral dentate gyrus are activated by water maze training. *Hippocampus* 2009; 19: 360–370.
44. Deng W. Aimone J.B. Gage F.H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory. *Nat. Rev. Neurosci* 2010; 11: 339–350.
45. Claiborne B.J. Amaral D.G. Cowan W.M. A light and electron microscopic analysis of the mossy fibers of the rat dentate gyrus. *J. Comp. Neurol* 1986; 246: 435–458.
46. Ambrogini P. Cuppini R. Cuppini C. Ciaroni S. Cecchini T. et al. Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci. Lett.* 2000; 286:21–24.
47. Jinno, S. Decline in adult neurogenesis during aging follows a topographic pattern in the mouse hippocampus. *J. Comp. Neurol* 2011; 519: 451–466.
48. Goodman T. Crandall J.E. Nanescu S.E. Quadro L. Shearer K. et al. Patterning of retinoic acid signaling and cell proliferation in the hippocampus. *Hippocampus* 2012; 22: 2171–2183.
49. Ramirez-Amaya V. Marrone D.F. Gage F.H. Worley P.F. Barnes C.A. Integration of new neurons into functional neural networks. *J. Neurosci.* 2006; 26: 12237–12241.
50. Snyder J.S. Clifford M.A. Jeurling S.I. Cameron H.A. Complementary activation of hippocampal-cortical subregions and immature neurons following chronic training in single and multiple context versions of the water maze. *Behav. Brain Res.* 2012; 227: 330–339.
51. Castilla-Ortega E. Rosell-Valle C. Blanco E. Pedraza C. Chun J. et al. Reduced wheel running and blunted effects of voluntary exercise in LPA1-null mice: the importance of assessing the amount of running in transgenic mice studies. *Neurosci. Res* 2013; 77:170–179.
52. Cameron H.A. McKay R.D. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat. Neurosci* 1999; 2: 894–897.

53. Seki T. Arai Y. Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *Neuroreport* 1995; 6: 2479–2482.
54. Walter J. Keiner S. Witte O.W. Redecker C. Age-related effects on hippocampal precursor cell subpopulations and neurogenesis. *Neurobiol. Aging* 2011; 32: 1906–1914.
55. Alonso G. Proliferation of progenitor cells in the adult rat brain correlates with the presence of vimentin-expressing astrocytes. *GLIA* 2001; 34: 253–266.
56. Hattiangady B. Shetty A.K. Aging does not alter the number or phenotype of putative stem/progenitor cells in the neurogenic region of the hippocampus. *Neurobiol. Aging* 2008; 29:129–147.
57. Aizawa K. Ageyama N. Terao K. Hisatsune T. Primate-specific alterations in neural stem/progenitor cells in the aged hippocampus. *Neurobiol. Aging* 2011; 32: 140–150.
58. Spalding K.L. Bergmann O. Alkass K. Bernard S. Bernard S. Salehpour M. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219–1227.
59. Ben Abdallah N.M. Slomianka L. Vyssotski A.L. Lipp H.P. Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. *Neurobiol. Aging* 2010; 31: 151–161.
60. Kempermann G. Kuhn H.G. Gage F.H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493–495.
61. Bergmann O. Spalding K.L. Frisen J. Adult neurogenesis in humans. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015;7: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a018994>, a018994. (Erişim Tarihi 16.03.2017)
62. Korczyn A.D. Halperin I. Depression and dementia. *J. Neurol. Sci* 2009; 283: 139–142.
63. Tanti A. Westphal W.P. Girault V. Brizard B. Devers S. et al. Region-dependent and stage-specific effects of stress, environmental enrichment and antidepressant treatment on hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2013; 9: 797–811.

64. Boldrini M. Hen R. Underwood M.D. Rosoklija G.B. Dwork A.J. et al. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biol. Psychiatry* 2012; 72: 562–571.
65. Hawley D.F. Morch K. Christie B.R. Leasure J.L. Differential response of hippocampal subregions to stress and learning. *PLoS ONE* 2012; 7, e53126.
66. Mahar I. Tan S. Davoli M.A. Dominguez-Lopez S. Qiang C. et al. Subchronic peripheral neuregulin-1 increases ventral hippocampal neurogenesis and induces antidepressant-like effects. *PLoS ONE* 2011; 6: e26610.
67. Bolognin S. Buffelli M. Puolivali J. Iqbal K. Rescue of cognitive-aging by administration of a neurogenic and/or neurotrophic compound. *Neurobiol. Aging* 2014; 35: 2134–2146.
68. Jinno S. Decline in adult neurogenesis during aging follows a topographic pattern in the mouse hippocampus. *J. Comp. Neurol* 2011; 519: 451–466.
69. Edgar N. Sibille E. A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation. *Transl. Psychiatry* 2012; 2: e109.
70. Hayashi Y. Nihonmatsu-Kikuchi N. Yu X. Ishimoto K. Hisanaga S.I. et al. A novel, rapid, quantitative cell-counting method reveals oligodendroglial reduction in the frontopolar cortex in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 2011; 16: 1155–1158.
71. Regenold W.T. Phatak P. Marano C.M. Gearhart L. Viens C.H. et al. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 2007; 151: 179–188.
72. Hayashi Y. Nihonmatsu-Kikuchi N. Yu X. Ishimoto K. Hisanaga S.I. et al. A novel, rapid, quantitative cell-counting method reveals oligodendroglial reduction in the frontopolar cortex in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*. 2011; 16, 1155–1158.
73. Richardson W.D. Young K.M. Tripathi R.B. McKenzie I. NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy? *Neuron* 2011; 70, 661–673.

74. Barres B.A. Schmid R. Sendtner M. Raff M.C. Multiple extracellular signals are required for long-term oligodendrocyte survival. *Development* 1993; 118: 283–295.
75. Biname F. Sakry D. Dimou L. Jolivel V. Trotter J. NG2 regulates directional migration of oligodendrocyte precursor cells via Rho GTPases and polarity complex proteins. *J. Neurosci* 2013; 33: 10858–10874.
76. Hill R.A. Nishiyama A. NG2 cells (polydendrocytes): listeners to the neural network with diverse properties. *GLIA* 2014; 62, 1195–1210.
77. Noble M. Murray K. Stroobant P. Waterfield M.D. Riddle P. Platelet derived growth factor promotes division and motility and inhibits premature differentiation of the oligodendrocyte/type-2 astrocyte progenitor cell. *Nature* 1988; 333: 560–562.
78. Bergles D.E. Roberts J.D. Somogyi P. et al. Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 2000; 405: 187–191.
79. Wigley R. Hamilton N. Nishiyama A. Kirchhoff F. Butt A.M. Morphological and physiological interactions of NG2-glia with astrocytes and neurons. *J. Anat.* 2007; 210: 661–670.
80. Fannon J. Tarmier W. Fulton D. Neuronal activity and AMPA-type glutamate receptor activation regulates the morphological development of oligodendrocyte precursor cells *GLIA* 2015; 2015: 1021–1035.
81. Lin S.C. Huck J.H. Roberts J.D. Macklin W.B. Somogyi P. et al. Climbing fiber innervation of NG2-expressing glia in the mammalian cerebellum. *Neuron* 2005; 46: 773–785.
82. Maldonado P.P. Velez-Fort M. Levavasseur F. Angulo M.C. Oligodendrocyte precursor cells are accurate sensors of local K⁺ in mature gray matter. *J. Neurosci* 2013; 33: 2432–2442.
83. Sun Y. Xu C.C. Li J. Guan X.Y. Gao L. et al. Transplantation of oligodendrocyte precursor cells improves locomotion deficits in rats with spinal cord irradiation injury. *PLoS ONE* 2013; 8, e57534.

84. Wilkins A. Majed H. Layfield R. Compston A. Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci.* 2003; 23: 4967–4974.
85. Bronson R.T. Lipman R.D. Harrison D.E. Age-related gliosis in the white matter of mice. *Brain Res* 1993; 609: 124–128.
86. Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2004; 25: 5–18.
87. Chen L. Lu W. Yang Z. Yang S. Li C. et al. Age-related changes of the oligodendrocytes in rat subcortical white matter. *Anat. Rec. (Hoboken)* 2011; 294: 487–493.
88. Kohama S.G. Rosene D.L. Sherman L.S. Age-related changes in human and non-human primate white matter: from myelination disturbances to cognitive decline. *Age* 2012; 34: 1093–1110.
89. Peters A. Kemper T. A review of the structural alterations in the cerebral hemispheres of the aging rhesus monkey. *Neurobiol. Aging* 2012; 33:2357–2372.
90. Tanaka J. Okuma Y. Tomobe K. Nomura Y. The age-related degeneration of oligodendrocytes in the hippocampus of the senescenceaccelerated mouse (SAM) P8: a quantitative immunohistochemical study. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28, 615–618.
91. Hayakawa N. Kato H. Araki T. Age-related changes of astrocytes, oligodendrocytes and microglia in the mouse hippocampal CA1 sector. *Mech. Ageing Dev* 2007; 128: 311–316.
92. Chen L. Lu W. Yang Z. Yang S. Li C. et al. Age-related changes of the oligodendrocytes in rat subcortical white matter. *Anat. Rec. (Hoboken)* 2011; 294: 487–493.
93. Sturrock R.R. Age-related changes in the number of myelinated axons and glial cells in the anterior and posterior limbs of the mouse anterior commissure. *J. Anat* 1987; 150: 111–127.

94. Sandell J.H. Peters A. Effects of age on the glial cells in the rhesus monkey optic nerve. *J. Comp. Neurol* 2002; 445: 13–28.
95. Richardson W.D. Young K.M. Tripathi R.B. McKenzie I. NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy? *Neuron* 2011; 70: 661–673.
96. Hughes E.G. Kang S.H. Fukaya M. Bergles D.E. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat. Neurosci* 2013; 16: 668–676.
97. Yamada J. Jinno S. Age-related differences in oligodendrogenesis across the dorsal-ventral axis of the mouse hippocampus. *Hippocampus* 2014; 24: 1017–1029.
98. Zhou Q. Wang S. Anderson D.J. Identification of a novel family of oligodendrocyte lineage-specific basic helix-loop-helix transcription factors. *Neuron* 2000; 25: 331–343.
99. Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2004; 25:5–18.
100. Schmued L.C. Raymick J. Paule M.G. Dumas M. Sarkar S. Characterization of myelin pathology in the hippocampal complex of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2013; 10: 30–37.
101. Lasiene J. Matsui A. Sawa Y. Wong F. Horner P.J. Age-related myelin dynamics revealed by increased oligodendrogenesis and short internodes. *Aging Cell.* 2009; 8: 201–213.
102. Capilla-Gonzalez V. Cebrian-Silla A. Guerrero-Cazares H. Garcia-Verdugo J.M. Quinones-Hinojosa A. The generation of oligodendroglial cells is preserved in the rostral migratory stream during aging. *Front. Cell. Neurosci* 2013; 7: 147.
103. Tepavcevic V. Lazarini F. Alfaro-Cervello C. Kerninon C. Yoshikawa K. et al. Inflammation-induced subventricular zone dysfunction leads to olfactory deficits in a targeted mouse model of multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2011; 121:4722–4734.

104. Gallagher M. Burwell R. Burchinal M. Severity of spatial learning impairment in aging: Development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav Neurosci* 2015; 129: 540-8.
105. Gallagher M. Burwell R. Burchinal M. Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav Neurosci* 1993; 107: 618-26.
106. Rosenzweig ES. Barnes CA. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 143-79.
107. Burger C. Lopez MC. Feller JA. Baker HV. Muzyczka N. et al. Changes in transcription within the CA1 field of the hippocampus are associated with age-related spatial learning impairments. *Neurobiol Learn Mem.* 2007; 87: 21-41.
108. Van Praag H. Shubert T. Zhao C. Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005; 25: 8680-5.
109. Caprioli A. Ghirardi O. Giuliani A. Ramacci MT. Angelucci L. Spatial learning and memory in the radial maze: a longitudinal study in rats from 4 to 25 months of age. *Neurobiol Aging* 1991; 12: 605-7.
110. Mizumori SJ. Lavoie AM. Kalyani A. Redistribution of spatial representation in the hippocampus of aged rats performing a spatial memory task. *Behav Neurosci* 1996; 110: 1006-16.
111. Bachevalier J. Vargha-Khadem F. The primate hippocampus: ontogeny, early insult and memory. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 168-74.
112. Brown MW. Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 51-61.
113. Oler JA. Markus EJ. Age-related deficits on the radial maze and in fear conditioning: hippocampal processing and consolidation. *Hippocampus.* 1998; 8: 402-15.
114. Poole RL. Braak D. Gould TJ. Concentration- and age-dependent effects of chronic caffeine on contextual fear conditioning in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res.* 2015.

115. Sweatt JD. Neural Plasticity & Behavior - Sixty Years of Conceptual Advances. *J Neurochem*. 2016. doi: 10.1111/jnc.13580 (Erişim Tarihi 18.03.2017)
116. Martin SJ. Grimwood PD. Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 649-711.
117. Abraham WC. Williams JM. Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neuroscientist* 2003; 9: 463-74.
118. Raymond CR. Thompson VL. Tate WP. Abraham WC. Metabotropic glutamate receptor-trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *J Neurosci* 2000; 20: 969-76.
119. Kemp N. Bashir ZI. Induction of LTD in the adult hippocampus by the synaptic activation of AMPA/kainate and metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology* 1999; 38: 495-504.
120. Lee HK. Kameyama K. Huganir RL. Bear MF. NMDA induces long-term synaptic depression and dephosphorylation of the GluR1 subunit of AMPA receptors in hippocampus. *Neuron* 1998; 21: 1151-62.
121. Bach ME. Barad M. Son H. Zhuo M. Lu YF. et al. Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation *in vitro* and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 5280-5.
122. Freret T. Billard JM. Schumann-Bard P. Dutar P. Dauphin F. et al. Rescue of cognitive aging by long-lasting environmental enrichment exposure initiated before median lifespan. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1005 e1-10.
123. Foster TC. Kumar A. Calcium dysregulation in the aging brain. *Neuroscientist*. 2002; 8: 297- 301.
124. Tombaugh GC. Rowe WB. Chow AR. Michael TH. Rose GM. Theta-frequency synaptic potentiation in CA1 *in vitro* distinguishes cognitively impaired from unimpaired aged Fischer 344 rats. *J Neurosci*. 2002; 22: 9932-40.
125. Kumar A. Foster TC. Intracellular calcium stores contribute to increased susceptibility to LTD induction during aging. *Brain Res*. 2005; 1031: 125-8.

126. Norris CM. Korol DL. Foster TC. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. *J Neurosci.* 1996; 16: 5382-92.
127. Rapp PR, Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:9926-30.
128. Hamilton LK. Joppe SE. Fernandes KJ. Aging and neurogenesis in the adult forebrain: what we have learned and where we should go from here. *Eur J Neurosci* 2013; 37: 1978-86.
129. Leuner B. Kozorovitskiy Y. Gross CG. Gould E. Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 17169-73.
130. Geinisman Y. Toledo-Morrell L. Morrell F. Loss of perforated synapses in the dentate gyrus: morphological substrate of memory deficit in aged rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83: 3027-31.
131. McWilliams JR. Lynch G. Synaptic density and axonal sprouting in rat hippocampus: stability in adulthood and decline in late adulthood. *Brain Res.* 1984; 294: 152-6.
132. Canas PM. Duarte JM. Rodrigues RJ. Kofalvi A. Cunha RA. Modification upon aging of the density of presynaptic modulation systems in the hippocampus. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1877-84.
133. VanGuilder HD. Yan H. Farley JA. Sonntag WE. Freeman WM. Aging alters the expression of neurotransmission-regulating proteins in the hippocampal synaptoproteome. *J Neurochem* 2010; 113: 1577-88.
134. Hara Y. Park CS. Janssen WG. Punsoni M. Rapp PR. Morrison JH. Synaptic characteristics of dentate gyrus axonal boutons and their relationships with aging, menopause, and memory in female rhesus monkeys. *J Neurosci* 2011; 31: 7737-44.
135. Geinisman Y. Berry RW. Disterhoft JF. Power JM. Van der Zee EA. Associative learning elicits the formation of multiple-synapse boutons. *J Neurosci* 2001; 21: 5568-73.

136. Harris KM. How multiple-synapse boutons could preserve input specificity during an interneuronal spread of LTP. *Trends Neurosci* 1995; 18: 365-9.
137. Hara Y. Park CS. Janssen WG. Roberts MT. Morrison JH. Rapp PR. Synaptic correlates of memory and menopause in the hippocampal dentate gyrus in rhesus monkeys. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 421: 7-28.
138. Bloss EB. Janssen WG. Ohm DT. Yuk FJ. Wadsworth S. Saardi KM. et al. Evidence for reduced experience-dependent dendritic spine plasticity in the aging prefrontal cortex. *J Neurosci* 2011; 31: 7831-9.
139. Campbell LW. Hao SY. Thibault O. Blalock EM, Landfield PW. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci*. 1996; 16: 6286-95.
140. Thibault O. Landfield PW. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Science* 1996; 272: 1017-20.
141. Disterhoft JF. Moyer JR. Thompson LT, Kowalska M. Functional aspects of calcium channel modulation. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16 Suppl 1: S12-24.
142. Pitler TA. Landfield PW. Aging-related prolongation of calcium spike duration in rat hippocampal slice neurons. *Brain Res* 1990; 508: 1-6.
143. Kerr DS. Campbell LW. Hao SY. Landfield PW. Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: increased effect with aging. *Science* 1989; 245: 1505-9.
144. Power JM. Wu WW. Sametsky E. Oh MM, Disterhoft JF. Age-related enhancement of the slow outward calcium-activated potassium current in hippocampal CA1 pyramidal neurons in vitro. *J Neurosci* 2002; 22: 7234-43.
145. Landfield PW. Pitler TA. Applegate MD. The effects of high Mg^{2+} -to- Ca^{2+} ratios on frequency potentiation in hippocampal slices of young and aged rats. *J Neurophysiol* 1986; 56: 797-811.
146. Ouanounou A. Zhang L. Charlton MP. Carlen PL. Differential modulation of synaptic transmission by calcium chelators in young and aged hippocampal CA1 neurons: evidence for altered calcium homeostasis in aging. *J Neurosci* 1999; 19: 906-15.

147. Thibault O. Hadley R. Landfield PW. Elevated postsynaptic (Ca²⁺)_i and L-type calcium channel activity in aged hippocampal neurons: relationship to impaired synaptic plasticity. *J Neurosci* 2001; 21: 9744-56.
148. Norris CM. Halpain S. Foster TC. Reversal of age-related alterations in synaptic plasticity by blockade of L-type Ca²⁺ channels. *J Neurosci* 1998; 18: 3171-9.
149. Lu YM. Jia Z. Janus C. Henderson JT. Gerlai R. Wojtowicz JM. et al. Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. *J Neurosci.* 1997; 17: 5196-205.
150. Xu J. Zhu Y. Contractor A, Heinemann SF. mGluR5 has a critical role in inhibitory learning. *J Neurosci* 2009; 29: 3676-84.
151. Manahan-Vaughan D, Braunewell KH. The metabotropic glutamate receptor, mGluR5, is a key determinant of good and bad spatial learning performance and hippocampal synaptic plasticity. *Cereb Cortex.* 2005;15:1703-13.
152. Menard C. Tse YC. Cavanagh C. Chabot JG. Herzog H. Schwarzer C, et al. Knockdown of prodynorphin gene prevents cognitive decline, reduces anxiety, and rescues loss of group 1 metabotropic glutamate receptor function in aging. *J Neurosci* 2013; 33: 12792-804.
153. Menard C. Quirion R. Successful cognitive aging in rats: a role for mGluR5 glutamate receptors, homer 1 proteins and downstream signaling pathways. *PLoS One.* 2012; 7: e28666.
154. Menard C. Quirion R. Group 1 metabotropic glutamate receptor function and its regulation of learning and memory in the aging brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 182.
155. Shankar S. Teyler TJ. Robbins N. Aging differentially alters forms of long-term potentiation in rat hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* 1998; 79: 334-41.
156. Lee HK. Min SS. Gallagher M. Kirkwood A. NMDA receptor-independent long-term depression correlates with successful aging in rats. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1657-9.

157. Bank B. DeWeer A. Kuzirian AM. Rasmussen H, Alkon DL. Classical conditioning induces long-term translocation of protein kinase C in rabbit hippocampal CA1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85: 1988-92.
158. Zhang GR. Liu M. Cao H. Kong L. Wang X. O'Brien JA, et al. Improved spatial learning in aged rats by genetic activation of protein kinase C in small groups of hippocampal neurons. *Hippocampus* 2009; 19: 413-23.
159. Codazzi F. Di Cesare A. Chiulli N. Albanese A. Meyer T. Zacchetti D, et al. Synergistic control of protein kinase C γ activity by ionotropic and metabotropic glutamate receptor inputs in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2006; 26: 3404-11
160. Matsuda S, Mikawa S. Hirai H. Phosphorylation of serine-880 in GluR2 by protein kinase C prevents its C terminus from binding with glutamate receptor-interacting protein. *J Neurochem* 1999; 73: 1765-8.
161. Pascale A. Govoni S. Battaini F. Age-related alteration of PKC, a key enzyme in memory processes: physiological and pathological examples. *Mol Neurobiol* 1998; 16: 49-62.
162. Mathis C. Lehmann J. Ungerer A. The selective protein kinase C inhibitor, NPC 15437, induces specific deficits in memory retention in mice. *Eur J Pharmacol* 1992; 220: 107-10.
163. Hullinger R. Puglielli L. Molecular and cellular aspects of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Behavioral Brain Research* 2017; 191-205.
164. English JD. Sweatt JD. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem* 1997; 272: 19103-6.
165. Impey S. Obrietan K. Wong ST. Poser S. Yano S. Wayman G, et al. Cross talk between ERK and PKA is required for Ca²⁺ stimulation of CREB-dependent transcription and ERK nuclear translocation. *Neuron* 1998; 21: 869-83.
166. Peng S. Zhang Y. Zhang J. Wang H. Ren B. ERK in learning and memory: a review of recent research. *Int J Mol Sci*. 2010; 11: 222-32. (Erişim Tarihi 27.03.2017)

167. Selcher JC. Atkins CM. Trzaskos JM. Paylor R. Sweatt JD. A necessity for MAP kinase activation in mammalian spatial learning. *Learn Mem* 1999; 6: 478-90.
168. Laplante M. Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122: 3589-94.
169. Pehar M. and Puglielli L. Molecular and cellular mechanisms linking aging to cognitive decline and Alzheimer's disease. In: Perloft JW and Wong AH (Eds) *Cell Aging*. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc 2012: 153-190.
170. Brightwell JJ. Gallagher M. Colombo PJ. Hippocampal CREB1 but not CREB2 is decreased in aged rats with spatial memory impairments. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 81: 19-26.
171. Smani T. Dionisio N. Lopez J.J. Berna-Erro A. Rosado JA. Cytoskeletal and scaffolding proteins as structural and functional determinants of TRP channels. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1838: 658-64.
172. Consortium EP. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489: 57-74.
173. Zhou VW. Goren A. Bernstein BE. Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 7-18.
174. Ferri CP. Prince M. Brayne C. Brodaty H. Fratiglioni L. Ganguli M. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
175. Yankner BA. Lu T. Loerch P. The aging brain. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 41-66.
176. Duyckaerts C. Potier MC. Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 5-38.
177. McGowan E. Eriksen J. Hutton M. A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. *Trends Genet* 2006; 22: 281-9
178. McGowan E. Pickford F. Kim J. Onstead L. Eriksen J. Yu C. et al. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron* 2005; 47: 191-9.

179. Blalock EM. Geddes JW. Chen KC. Porter NM. Markesbery WR. Landfield PW. Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 2173-8.
180. Butler RN. Sprott R. Warner H. Bland J. Feuers R. Forster M. et al. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59: B560-7.
181. Wilkins HM. Koppel S. Carl SM. Ramanujan S. Weidling I. Michaelis M.L. et al. Oxaloacetate enhances neuronal cell bioenergetic fluxes and infrastructure. *J Neurochem* 2016; 137: 76-87.
182. Bortolotto ZA. Collett VJ. Conquet F. Jia Z. van der Putten H. Collingridge GL. The regulation of hippocampal LTP by the molecular switch, a form of metaplasticity, requires mGlu5 receptors. *Neuropharmacology* 2005; 49; 1:13-25.
183. Ito M. and Roeder R.G. The TRAP/SMCC/Mediator complex and thyroid hormone receptor function. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2001. 12(3): 127-134.
184. Shih, A. et al. Thyroid hormone promotes serine phosphorylation of p53 by mitogen-activated protein kinase. *Biochemistry*, 2001. 40(9): 2870-2878.
185. Davis. P.J. Davis F.B. and Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2005; 16(9): p. 429-435.
186. Davey J.C. Schneider M.J. and Galton V.A. Cloning of a thyroid hormone-responsive *Rana catesbeiana* c-erbA- β gene. *Developmental genetics* 1994; 15(4): 339-346.
187. Guigon. C.J. and S.-y. Cheng, Novel non-genomic signaling of thyroid hormone receptors in thyroid carcinogenesis. *Molecular and cellular endocrinology* 2009; 308(1): 63-69.
188. Storey. N.M. J.P. O'Bryan, and D.L. Armstrong, Rac and Rho mediate opposing hormonal regulation of the ether-a-go-go-related potassium channel. *Current Biology* 2002; 12(1): 27-33.



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



Tarih: 09.12.2015

Toplantı Sayısı: 11

Karar No:15/150

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 09.12.2015 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	KATILMADI
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı ŞAKALAR	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	KATILMADI
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Serpil SARIÖZKAN	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Hamiyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
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 "Erişkin Hipotiroidili ve Hipertiroidili Sıçanlarda Öğrenme Performansının Değerlendirilmesi." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 09.12.2015
Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA
İmza :

YAŞLI HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARDA ÖĞRENME PERFORMANSININ KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 3	% 1	% 3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** ÇEÇEN, Sultan, AŞÇIOĞLU, Meral, SÜER, Cem, BİTİKTAŞ, Soner and DENEME, Fatoş. **%2**
"Genç erişkin erkek sıçanlarda rem uyku yoksunluğunun Öğrenmeye etkisi", Fırat Üniversitesi, 2013.
Yayın
- 2** DENEME, Fatoş, AŞÇIOĞLU, Meral and SÜER, Cem. **<%1**
"SOSYAL İZOLASYON OLUŞTURULAN GENÇ ERKEK SIÇANLARDA GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ NİN ÖĞRENMEYE ETKİSİ", Fırat Üniversitesi, 2015.
Yayın
- 3** UYSAL, Nazan, DAYI, Ayfer, ÖZBAL, Seda, ÇETİN, Ferihan, AKSU, İlkay, YALAZ, Giray, TUGYAN, Kazim and GÖNENÇ ARDA, Sevil. **<%1**
"Development of spatial memory during adolescent period in rats", TUBİTAK, 2010.
Yayın
- 4** sagens.erciyes.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Rabia KURT TOKPINAR
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum tarihi: 13.10.1987
Doğum Yeri: KIRIKKALE/TÜRKİYE
Telefon: 5548706461
E-mail: rkurt_87@hotmail.com
Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Servisi, 38039, Talas/Kayseri

EĞİTİM BİLGİLERİ

Orta öğretim: Mehmet Akif Ersoy Lisesi (2002-2005)
Yükseköğretim: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi (2005-2010)
Yüksek lisans: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı (2011-)

YABANCI DİL

İngilizce

MESLEKİ DENEYİM

2010 ‘dan beri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hemşire olarak çalışmaktayım.