Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

RATLARDA GECE-GÜNDÜZ DÖNGÜSÜ DEĞİŞİKLİĞİNİN HİPOKAMPUS NÖRON AKTİVİTESİNE ETKİSİ.

TA-07-13

NAP

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Cem Süer
Tıp Fakültesi/ Fizyoloji AD

Araştırmacılar

PROF.DR. ASUMAN GÖLGELİ
PROF.DR. SAMİ AYDOĞAN
PROF.DR. NAZAN DOLU
HANDE YAPILAR

Nisan 2011
KAYSERİ

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.
Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

İÇİNDEKİLER

ÖZET 4
ABSTRACT 4
1. GİRİŞ VE AMAÇ 5
2.GENEL BİLGİLER 5
2.1. BİYOLOJİK RİTİMLER 5
2.1.1.Biyolojik Ritmlerin Türleri 5
2.1.2. Biyolojik Ritimlerin Nörobiyolojiği 6
2.1.3. Biyolojik Ritmi Düzenleyen Anatomik Yapılar 6
2.2. HİPOKAMPUS 8
2.2.1 Hipokampal Formasyon: Öğrenme/Bellek islevinin anahtar yapısı 9
2.2.2. Hipokampusun bağlantıları Üç sinapslıtek yönlü nöral devre. 10
2.2.3.Hipokampüsün Bellek İşlevindeki Rolü 10
2.3. BELLEĞİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ 11
2.3.1. Sinaptik Plastisite 11
2.3.2. Postsinaptik potansiyeller: 11
3. GEREÇ ve YÖNTEM 12
3.1. DENEY HAYVANLARI 12
3.2. AYDINLIK KARANLIK DÖNGÜSÜ 13
3.3. UYARI VE KAYIT 13
3.4. Input ï Output (I/O) Eğrisi 15
3.5. UYARI ÇİFTİKOLAYLASMASI 15
3.6. UZUN ERİMLİGÜÇLENME (UEG) 15
3.7. VERİANALİZİVE İSTATİSTİKLER 16
4. BULGULAR 16
4.1. I/O BULGULARI 16
4.2.PPF BULGULARI 18
4.3. HFS 21
4.3.1. Zaman Pencerelerine Göre Analiz 21
4.3.2. Tüm Trasenin İncelenmesi 23
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 24
6. KAYNAKLAR 27

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ÖZET

Aydınlık/karanlık döngüsü değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalardan elde edilen bazı deliller, hafıza ve öğrenme ile ilgili süreçlerin ritmisite gösterdiği görüsünü desteklemektedir. Bu ritmin bakıldığı ayarlayıcısı dış ortamdaki aydınlık/karanlık döngüsüdür ve melatonin bu döngünün endojen bir senkronizörüdür. Hipokampal melatoninin reseptörlerinin varlığı ve bunların aydınlık-karanlık döngüsü ile ilişkisi, hipokampal sinaptik yanıtlardaki döngüsel değişikliklerin daha yakından incelenmesini gerekli kılar. Bu nedenle, bu çalışmada aydınlık-karanlık döngüsü değişikliklerinin hipokampus dentat girus nöron aktivitesine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Aydınlık/Karanlık döngüsü otomatik ışık sistemli özel odalarda (12ôser saatlik esit zamanlı olacak sekilde) uygulandı. Wistar Albino erkek sıçanlar 2 gruba ayrıldı. Gündüz grubu saat 08.00ï 20.00 arasında, gece grubu ise saat 20.00ï 08.00 arasında aydınlıkta, kalan sürede ise karanlıkta bırakıldılar. Her bir sıçan 30. deney gününde, gündüz aynı saatte çalışıldı. Uzun erimli etkinlesme yanıtı ve çift uyarı kolaylasması, medial perforan yol uyarımına karsı dentat girus sinapslarından kayıtlanan alan potansiyellerinde çalışıldı. Otuz günlük aydınlık / karanlık döngüsü sonunda elde edilen veriler ve bunların istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda; gece grubunda gündüz grubuna göre I/O ilişkisinin farklı olmadığı, PS genliklerindeki kolaylasmanın, post-tetanik ve
uzun-erimli güçlenmelerin anlamlı derecede azaldığı bulundu. Elde edilen bulgular, aydınlık karanlık siklusunda meydana gelen değişmelerin dentat girus nöronlarının elektriksel özelliklerini etkileyebileceğini ve hipokampusta hipokampal UEGôden sorumlu olan endojen bir zamanlama sisteminin olabileceğine isaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uzun Erimli Etkinlesme; Uyarı Çifti Kolaylasması; Hipokampüs, Aydınlık-Karanlık, Sirkadiyen ritim.

ABSTRACT

The results of the study on the dark-light-cycle indicated that there is a parallel between learning process and memory. The basic component that predicates such a parallel ışık light-dark cycle. The relationship between secretion of melatonin and light-dark-cycle may indicate that melatonin fucntions as endojenic syncronizer. Studies on the possible relation between hippocampal melatonin receptors and lightdark cycle refer to the necessity of further research about light-dark-circle and hippocampal synaptic responses relations. The present study aims to find out the possible effect of light-dark-circleôs changes on Hippocamus-Dentat-Girus acticity. Light-dark-circle (12h. light/12h. dark) is created for Wistar Albine Male Rats in a special room [with automatic light system] at DEKAM [Center of Experimental and Clinical Study] for 24 hours. The male rats are separated into two categories (lighted and dark**).** Day-group ışık left in the light between 08:00 and 20:00, the night group ışık left in the light between 20:00 and 08:00. Each rat is taken from the room and studied at the same hours on the 30th day of the research. They are left in the dark in the rest. LTP response and PPF are studied from the record of dentat girus synapsis potential areas against medial perforant pathway stimulant. The results of 30 days light-dark circle and their statıstical evaluation indicate that there is no difference between the day and night groups in term of I/O relations; there is a significant decrease in the facilitation of PS amplitutes, post-tetanic and LTP. With respect to the results of the study it can be argued that there ışık an endogenous timing process which ışık responsible for hippocampal LTP and changing at Light/Dark cycle can be affect the electrical characteristics of Dentate Gyrus neurons of hippocampus.

Keywords: Long Term Potentiation, Pair Pulse Facilitation, Hippocampus, Light- Dark, Circadian rhythm.

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Hipokampusûün en belirgin iıklevlerinden biri uzamsal öî renme ve bellektir. Öî renme ve belleî in olusmasında pre- ve post-sinaptik hücrede olusan deî iıklikler anahtar rol oynar. Basta hipokampüs olmak üzere pek çok beyin yapeıında sinaptik asārımda eksitatör aracē madde olan glutamatın ligand kapalē iyon kanallarē olan AMPA ve NMDA reseptörleri önemli rol oynar (1).

Iıksanda pek çok biyokimyasal, fizyolojik ve davranēısal deî iıkken sirkadiyen bir ritim gösterir. Bu ritm hipotalamusda suprakiyazmatik nukleustaki (SCN) santral *pacemaker*lar tarafından kontrol edilir ve ritmin bakılēca ayarlayēcēsē dēık ortamdaki aydınlēk/karanlēk siklusudur. Melatonin salgılamasının aydınlēk/karanlēk döngüsü ile iliıkisi bu hormonu endojen bir senkronizör olarak düsündürmektedir (2). Yapılan çalēımalar bazē NMDA reseptör alt tiplerinin hipokampal hücrelerdeki ifadelenmesinin, melatonin uygulanan sēçanlarda arttēğēnē göstermistir. Ayrēca kemirgenlerde aydınlēk-karanlēk döngüsünün deî iıkmesi endojen melatonin salgılanma kalēbēnē da bozar (3, 4). Günün deî iık zamanlarında kanda dolaıkan melatonin düzeyinin osilasyon göstermesi ve buna baî lē olarak da hipokampal glutamat reseptör miktarının deî iıkmesi beklenebilir. Her ne kadar hipokampustaki reseptör yoî unluî unun melatonin düzeyi ile arasındaki iliıki çalēıılmamēısa da reseptör düzeyinin bir ifadesi olarak deî erlendirilebilecek olan eksitatör post sinaptik potansiyeller bu konuda bir fikir verebilir. Hipokampal melatoninin reseptörlerinin varlēğēnē ve bunların aydınlēk-karanlēk döngüsü ile iliıkisi olduî unu gösteren çalēımalar, aydınlēk / karanlēk döngüsü ile hipokampal sinaptik yanētlar arasındaki iliıkinin daha yakından incelenmesini gerekli kēlar. Bu nedenle, sunulan çalēımada aydınlēk-karanlēk döngüsü deî iıkliklerinin hipokampus dentat girus nöron aktivitesine etkilerinin araıtērılmasē amaçlanmēıtēr.

2.GENEL BIĢGIĢLER

2.1. BIĢYOLOJIĢK RIĢTIĢMLER

Çok hücreli canlılarda zamana baî lē döngüsel deî iıklikler yüzyēllardēr gözlenmektedir. Biyolojik ve davranēısal çevreye uyum, evrim ile gelēımistir ve çevresel etkenlerden yerçekimi, ēıē veya dehidratasyona yanētverebilmeyi saî lamaktēr. Kronobiyoloji bilimi biyolojik sistemlerde çesitli durumlarda ve farklē sürelerde gözlenen dalgalanmalarē (osilasyon) araıtērēr. Canlıların yürüttüî ü biyolojik fonksiyonların ritimleri, genellikle çevre sartlarından döngüsel özellikler gösterenlerle eızamanlē olarak yürür. Eî er bir canlē engelsiz bir sekilde dēık ortamla iliıkili ēıe ve ritimlerini dēık dünyadan gelen uyarılara göre düzenleyebiliyorsa, böyle ritimlere baî lē (entrained) ritimler denir. Bunun yanında, eî er canlē laboratuar ortamında, çevresel iıaretlerden yalētılmēık bir biçimde yetiıtirilirse, bu durumda tam olarak çevresel iıaretlerle tutarlē olmasa da bir iç ritmi sürdürdüî ü görülür. Bu tip ritimlere de serbest (free-running) ritimler denir.

Iıksan organizmasında bir ñBiyolojik Saatò osilasyon gösteren fizyolojik deî iıklikleri kontrol eder. Biyolojik saat, retinohipotalamik-pineal eksende yer alan suprakiazmatik nükleus denen bir *pacemaker*ıa sahiptir. Biyolojik saatin oluıturduî u ritimler insanlar farklē ya da zēt özellikli çevresel kosullara bērakılēklarında da devam eder (2).

2.1.1.Biyolojik Ritmlerin Türleri

Biyolojik ritimler saniyede 30ï60 kezden, aylēk ve yēllēk ritimlere kadar genēık bir yelpazede olusabilir. Biyolojik ritimler döngülerindeki süre göz önüne alınarak alt gruplara ayrılmēıklardēr. Bunlar ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritmlerdir. Ultradiyen ritimler, bir günde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. REM (Rapid Eye Movement) dönemlerinin rüya görme ile ilgili olduî u saptandēğēndan beri, rüyaların her 90ï100 dakikada bir ortaya çēıktēğē anlasılmēıktēr. REM ve NREM (Non Rapid Eye Movement) ultradiyen bir döngüde yer deî iıtirirler. Günlük farklēlēklar olsa da ortalama sabit bir döngü bulunmaktadēr. REM'deki bu döngüsel deî iıkmeler ve rüyalar, beyin ve vücuttaki birçok benzer deî iıkmeler ile birliktedir (5). Örneî in; kan akımē, metabolizma, beyin oksijen tüketimi, kas gevsemesi ve bazē hormonların salgılanmasē gibi deî iıkmeler bu döngüye eslik eder. Benzer bir ritm de, midenin boıalmasē ritmidir. Mide hem uyku, hem de uyanēklēkta 1,5ï2 saate bir boıalmaktadēr (6).

Sirkadiyen ritmler, yaklasēık bir gün süren ritmlerdir (Lat: circa=yaklasēık, dies=gün). Iıksanın en belirgin sirkadiyen ritmi uyku ve uyanēklēğēn ritmik deî iıkimidir. Eriskin bir insan günde ortalama 16 saat uyanēkken 8

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

zma hēzē da gün boyunca deşikir. Vücut ækækēnēn 24 saatlik ritmi, ortasēndan 1ï 2 saat sonra en düsük düzeye iner. Vücut ækækē 24 saat içinde yaklasæk 1ºC deşikme gösterir (7). Gece yarēsēna göre kan basēncē (sistolik), öşleden sonra en az %2 ve nabēz hēzē da en az %30 artar (7). DNA replikasyonunun (8) ve hormonlarēn kan ve doku derækimleri, 24 saat boyunca belirgin deşikmeler gösterir (9). Bunlarēn dækēnda beyinde de deşikiklikler olmaktadēr. 24 saatlik döngüde çesitli beyin bölgelerindeki nöronlarēn ateslenme oranlarē 10 ila 100 kat arasēnda deşikmektedir (10). Farklē bölgelerde ve farklē nörotransmiterler için 24 saatlik döngüde %50 ile %100 arasēnda konsantrasyon deşikmeleri gözlenmektedir (11). Bunun yanēnda hücre zarēndaki nörotransmiter reseptörlerinde de deşikmeler ritmik olmaktadēr. Sonuçta, bu 24 saatlik hormon, nörotransmiter ve reseptör sayækēndaki deşikiklikler ilaçlarēn etkinlik ve toksisitesini, günün hangi döneminde uygulandēşēna başlē olarak etkileyip deşiktirmektedir (11).

Küfradiyen ritimler, bir günden daha yavas, örneşin; haftalar ya da aylar süren ritmlerdir. Bazē infradiyen ritmler sosyal olaylar veya haftalæk döngü etkisi altēndadēr. En iyi bilinen infradiyen ritm ise kadēnlardaki menstrüel döngüdür. Bu döngü ile ilækkili birçok hormonal, fizyolojik ve emosyonel deşikiklikler bulunmaktadēr. Sirkannual ritmler, yaklasæk bir yēllæk ritimlerdir. Bazē hayvanlarda, gözlenebilen yēllæk deşikmeler bulunmaktadēr. Göç ve kæk uykusu bu hayvanlarda yēllæk bir ritmi takip eder. Bu ritm, yē içindeki ækæk deşikmeleri, sēcaklæk, diyet ve zaman ipuçlarē (zeitgeber) ile düzenlenmekte ækse de kosullarēn sabit kaldēşē durumlarda da çok az farklēlæklar göstermekle birlikte devam etmektedir (12).

2.1.2. Biyolojik Ritimlerin Nörobiyolojiki

Kronobiyoloji teorisi bir ritim oluşturucu veya öncü-odak (pacemaker) adē verilen bir merkezin varlēşēnē idda eder (13). Bu öncü-odak, afferent sinyalleri görsel girdilerden ve çesitli fizyolojik ve davranæksal ritimleri oluşturan ve düzenleyen yollardan alēr. Anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus (SKN) en bilinen öncü-odaktēr ve retinohipotalamopineal eksende yer almaktadēr (14). Diğer bir öncü-odak ise beslenme davranækē ile ilgili osilasyonlarē düzenler ve SKN lezyonlarēnda etkinliği devam eder (15). SKN efferent başlantēlar ile lokomotor etkinlik, yiyecek alēmē, su alēmē, cinsel davranæk, çekirdek vücut sēcaklēşē, uyku, ACTH (adrenokortikotrop hormon) salēnēmē, prolaktin salēnēmē, melatonin salēnēmē ve gonadortopin salēnēmēnē etkilemektedir (16). Ayrēca, orta beyinde yer alan ve melatonin salēnēmēndan sorumlu olan pineal bezin, vücut zamanēnēn olusmasēnda ve kontrolünde rol oynadēşē düsünülmektedir (17).

Sirkadiyen ritmler çevresel deşikmelere karsē organizmanēn bir cevabē deşildir. Bu ritmler endojen olarak üretilmektedirler. Bu ritmler, insanlar farklē ya da zēt özellikli çevresel kosullarda bērakēldēklarēnda da devam etmektedir. Böyle bir durumda, ritm devam etmekle birlikte, 24 saatten sapma göstermektedir. Periyod, 24 saatten biraz fazla olmakta, yaklasæk 24,5 saat sürmektedir. Çevre sartlarēnēn normal olduşu dönemlerde, çevredeki zaman ipuçlarē ve aydēnlæk-karanlæk deşikimi ile bu salēnēm her gün 24 saate ayarlanmaktadēr. Böylece çevresel zaman ipuçlarē ile faz her gün biraz öne alēnēr, aksi halde her gün yataşa biraz geç yatēp, geç kalkēlacaktēr (18) Çevresel sartlardan izole edilenlerle yapēlan çalækmalarda, deneklerde birden çok ritim olusmaktadēr. Beden sēcaklēşē ve kan kortizol düzeyleri 24ï 26 saatlik aralækta nadiren deşikme göstermektedirler. Diğer yandan uyku-uyanēklæk döngüsü ve bununla ilækkili beslenme davranækē, üriner sēvē atēlēmē gibi ritimler ækse deşikkenlik gösterir. Genelde izolasyon deneylerinde, uyku/uyanēklæk döngüsünde 28-36'dan 48- 50 saate kadar döngüler olusmaktadēr. Yani, uyku/uyanēklæk döngüsünü kontrol eden osilatör zayēf ve deşikken olup çevresel etkenlerden kolayca etkilenmektedir. Sonuçta, sēcaklæk döngüsü ile uyku/uyanēklæk döngüsü farklē salēnēmda olduşunda ritimlerde ekzamanlēşēn kaybē görülür. Bu gibi durumlarda bireyler beden sēcaklēşēnēn pik yaptēşē dönemin hemen arkasēndan uyuyabilirler ve uyku süreleri normalden uzun sürerek, 12ï 18 saate kadar çækabilir. Iækk retinaya etki ederek, sirkadiyen sistemdeki ritmik fazē sēfērlayabilen bir görevi üstlenmektedir. Bu etki bulunulan sirkadiyen faza göre deşikir. Sonuç olarak, gece ækşēn uygulanmasē uykuyu geciktireceği gibi sabah uygulanmasē uykuyu öne alabilecektir. Ayrēca gecelerin uzadēşē kæk döneminde uyku fazē ve melatonin salgēlanma dönemi de uzamaktadēr (19)

2.1.3. Biyolojik Ritmi Düzenleyen Anatomik Yapēlar

Memelilerde biyolojik saatlerin en önemlilerinden biri gece ï gündüz ritmini saşlayan sirkadiyen ritimdir. Bu canlēlarda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde bakēlēca retina, pineal bez ve suprakiazmatik nükleus (SKN) görev alēr (18). Asaşēda pineal bez ve SKN kēsaca ele alēnacaktēr. Ayrēca bu yapēlarla hipokampüs arasēndaki anatomik ve islevsel ilækki çalækma kapsamēnda olduşu için kēsaca tanēmlanacaktēr. Sirkadiyen ritm

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ar tarafından kontrol edilir ve ritmin bakıcıca ayarlayıcısı dır.

2.1.3.1. Pineal Bezin (epifiz) Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesindeki Rolü ve Melatonin

Pineal bez yaklaşık 100ï 150 mg ağırlığındadır ve posterior komissür ve dorsal habenular komissür arasında üçüncü ventrikülün arka duvarına yapışıktır. Arteryel beslenmesi posterior choroidal arterden, venöz bosalımı ise internal serebral venler yoluyla sağlanır. Çoğunlukla süperior servikal gangliondan sempatik innervasyon alır (20). Salgıladığı melatonin hormonu ile vücudun gece gündüz farklılıklarına uyum göstermesini sağlar. Melatonin hormonu pineal bezde triptofan aminoasidinin serotonine, onun da melatonine dönüşmesiyle olusur. Melatonin fotoperiyodisite ile ilgili bilgiyi vücudun islevlerine aktararak sirkadiyen ritmin ve organizmanın fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Melatonin sekresyonunun aydınlık-karanlık siklusu ile ilişkisi bu hormonu, endojen bir senkronizör olarak düsündürmektedir (2, 21).

Memelilerde foto-periyodik değişikimin algılanması için sağlam bir epifiz bezine ihtiyaç olduğu artık iyi bilinmektedir (22, 23). Melatonin tüm türlerde gece sentezlenir ve salgılanır. Sirkadian bir ritme uyar. Memelilerde bu ritmi SKN belirler. SKN lezyonlarında, melatoninin salgısının sirkadian ritmi kaybolur. Sirkadian ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler (22). Birçok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa melatonin salgılanması o kadar uzun sürer (20) . Işık, karanlık fazın basında ve/veya sonunda sekresyonu baskılar ve ritmi düzenler. Melatoninin salgılanması mevsimlik farklılık da gösterir. Yazın daha geç salınırken, kışın salınım daha erken baslar. Kısa günlerde uzun süreli, uzun günlerde ise kısa süreli melatonin sekresyonu görülür (20). Kısa süreli ama yeterli miktarda ışık maruziyeti melatonin salgısını baskılar. Kişisanlarda geceleri melatonin salgısını baskılayacak doz 2500 lux.ötür ve en etkilisi mavi ışıktır (24).

Melatoninin sirkadiyan ritmi canlı türlerinde farklılıklar göstermektedir. Farklılıklar hormonun gece pikinin meydana geldiği saatler ve süreleri ile ilgili olup, değişik ritim tipleri tespit edilmiştir (25). Melatonin sentezlenince hemen dolaşıma salınır. Geceleri sentezlenip salınmasına başlı olarak kan düzeyleri de gece yüksektir. Melatonin hormonu lipofiliktir ve suda erime kat sayısı yüksektir. Bu sayede pinealosit membranından ve kapiller endotelinden rahatça geçerek kana hızla salınır; kandan kolayca vücut sıvılarına ve hücrelere geçerek sitoplazma ve çekirdek içine kolayca tasınabilir (26) .

Chen ve arkadasları (27) yüksek kan melatonin düzeyinin, orantılı bir sekilde Ca+2 pompasının aktivitesini artırdığını ve gecenin geç vaktinde (sabahın erken vakti) nokturnal melatonin yükselmesinin hemen akabinde, kardiak ATPâz aktivitesinin en yüksek düzeyde olduğunu in vivo olarak göstermislerdir. Ca+2 pompasının aktivitesinde görülen nokturnal artık pineal bezin cerrahi olarak çıkarılmasını takiben ortadan kalkmıştır. Melatonin tedavisini takiben kalp kası memranında Ca+2 pompasının aktivitesinde artık görülmektedir. Melatoninin Ca+2 pompası aktivitesine olan etkisinin, antioksidan özelliğinden kaynaklanabileceği de bildirilmiştir (28). Son zamanlardaki yapılan çalışmalarla, pineal melatoninin hipotalamik düzeyde etki göstererek hemeostatik mekanizmaları düzenlediği öne sürülmüstür (29, 30). Melatoninin beynin elektriksel aktivitesini dengeleyici etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda melatonin verilmesi alfa beyin dalgalarının olusumunu artırmış, uyku baslama süresini kısaltmış, total uyku periyodu esnasında uykudan uyanık sayısını azaltmış ve uyku verimini artırmıştır (29). Melatonin düzeyinin azalması, birçok dokuda guanilat siklaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Bununla ilişkili olarak cGMP düzeyi azalır ve feed-back mekanizmayla cAMP düzeyi ise artar (31). Melatonin çok güçlü bir hidroksil radikali toplayıcısıdır. Serbest radikal toplayıcıları olan glutatyon ve mannitole göre melatonin, sırasıyla 5ï 14 kat daha etkilidir (32). Organizmada üretilen hidroksil radikali; lipitler, proteinler ve DNA gibi moleküllerin hasarına neden olabilir (32). Melatonin çok reaktif olan hidroksil radikallerinin yıkıcı etkilerine karsı, primer nonenzimatik savunma mekanizmasını oluşturur (4, 10, 17). Tan ve arkadaslarının melatoninin serbest radikal temizleyicisi olduğunu in vivo olarak göstermislerdir. Bu bilim adamları sıçanlara safrol uygulamışlar ve bu hayvanlarda DNA hasarının melatoninin gece vakti yükselen fizyolojik düzeyiyle önlendiğini göstermislerdir (32). Melatoninin yüksek difüzyon yeteneği, radikal toplayıcı etkisi için çok önemlidir. Bu sayede bütün hücrelere girebilir. Serbest radikal bastırıcı etkisinde reseptöre ihtiyaç olmaz ve nukleusa başlanarak DNAâyı, korur. Hidroksil radikali toplayıcı etkisi dışında melatonin, tekrar Glutatyon Peroksidazı uyarır ve hidroperoksitleri suya çevirir (26, 32) Damar endoteli, oksijen radikalleri ve lipit peroksitlerine çok duyarlıdır. Serbest radikallerin, vasküler düz kas proliferasyonunu artırdığı gösterilmistir. Melatonin, kuvvetli antioksidan etkisiyle, arteriosklerozu önler ve kolesterol metabolizmasını düzenleyici rol oynar(33). Melatonin kolesterol sentezini inhibe eder ve LDL metabolizmasını etkileyerek LDL reseptör sayısını azaltır (15, 16). Alloxanla meydana getirilen diabet ve lipit peroksidasyonunda, melatonin uygulamasının, hem kan glukoz seviyelerini, hem de lipit peroksidasyon ürünlerinin olusumunu azalttığı rapor edilmistir (34) Yaslanma ve yaslanmayla ilgili hastalıkların baslama

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

n melatonin olusum ritminin korunmasıyla geciktirilebilir (35). ı, endojen hidroksil radikali olusumunu artırır. Santral eksitatör aminoasit reseptörlerinin aktivasyonu, melatonin sentezini baskılar ve bu da hidroksil radikali detoksifikasyonunun hızında düsmeye yol açar. Yaslı insan ve hayvanlarda melatonin eksikliği vardır ve oksidatif strese daha yatkındırlar. Endojen eksitatör aminoasit antagonistlerin ve magnezyum gibi melatonin biyosentezi stimülatörlerinin etkilerini arastıran çalısmalar, erken yaslanmayla ilgili hastalıklardaki dejenerasyonun önlenmesi için yeni tedavi yaklasımlarıı ortaya koymuslardır (32). Kısan trombositleri melatonin içerirler ama serum melatonin seviyelerinde gözlenenin aksine trombosit melatonin seviyesi sirkadiyen bir ritm göstermez (36). Bununla birlikte trombosit serotonin alımı ve salgılanmasında sirkadiyen bir ritim olduğu bildirilmistir (37). Yapılan çalısmalarda yetersiz beslenme, deney hayvanlarında tümör büyümesini baskılamak, yetersiz beslenen hayvanlarda ve kör hayvanlarda tümör gelismemektir. Yetersiz beslenen böyle hayvanlarda melatonin düzeyleri artmak ve prolaktin düzeyleri düsmüstür. Pineal bezin çıkarılmasıyla yetersiz beslenme ve körlüğün tümör baskılayıcı etkileri tamamen engellenmektir. Yalnız körlük değil, aynı zamanda yetersiz beslenmede melatonin salgılanmasını artırarak dolaşımda büyüme hormonu, prolaktin, LH ve FSH salgılanmasını baskılar. (38) Melatonin, fizyolojik etkilerini, hem reseptör aracılığı ile hem de reseptörden bağımsız olarak gösterir. Melatoninin, yüksek oranda toksik serbest radikalleri süpürme yeteneği, reseptör- bağımsız fonksiyonudur (39) Melatonin; reseptörden bağımsız etkilerinde kalmodulin kullanır ve kalsiyuma bağlı hücre içi olaylar değisikerek kalmodulin bağımlı nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi azalır(40) . Gece melatonin düzeylerinin yükselmesiyle nöral NOS aktivitesinin azalması arasında anlamlı bir korelasyon bulunmustur (35, 40) Melatoninin reseptörleri, hücrelerin plazma membranlarında yerlesmektir(41) Baslangıçta, melatonin için nükleer bağlanma bölgeleri, hepatik hücrelerin çekirdeklerinde tanımlanmasına rağmen, sonraki araştırmalar, onların santral sinir sistemi ve periferal yapıların her ikisinde de yaygın olduklarını göstermistir (39)
Klonlanan 3 tip reseptöründen MT1 ve MT2 insan ve diğer memelilerde bulunur. Bunlar G proteine bağlı reseptör ailesine aittir. MT1 alt tipi hipofiz bezinin pars tuberalisinde ve SKN'da bulunur. MT2 alt tipi ise bakılıca retinada vardır. Periferik immun hücrelerde, melatonine ait membran reseptörlerinin varlığı da saptanmıstır. Bunlar ikinci haberci olarak cAMP kullanır (41)

2.1.3.2. Suprakiyazmatik Nukleus
Suprakiazmatik nukleus (SKN), hipotalamusda ana çekirdeklerin altında, supraoptik nukleusun önünde ve optik kiazmanın üzerinde yer alır. 3. Ventriküle komsudur. SKN çekirdekleri beyin hücreleri arasında en küçük olanlardır. SKN Retinadaki özellesmiş ganglion hücrelerinden aldığı, optik sinirle ñRetinohipotalamik yolò ile kendisine ulasan ısık bilgisini değerlendirir. Ve her bir SKN, esas olarak hipotalamus ve yakınındaki yapılara uyaran aksonlar çıkarır. Bu aksonların bazıları Diensefalon'un diğer kısımlarına projekte olurken, diğerleri ortabeyine yani mesensefalona gider. Ve en önemli ve en son olarak SKN, indirekt yolla diğer bir önemli yapı olan Epifiz bezine uyarılar gönderir. Epifiz bezi siklik olarak Melatonin sentezler ve bu sentezin zamanlaması SKN'dan gelen bu sinyallerle düzenlenir.

SKN aktivitesi diğer hipotalamus çekirdeği olan Paraventriküler çekirdek (PVN) tarafından düzenlenir. PVN'dan çıkan aksonlar Spinal kordun yan boynuzunda yer alan Preganglionik Sempatik nöronlara uzanır. Bu nöronlar ise, sonuç aksonları Epifiz bezinde sonlanan superior servikal ganglionun uyarılabilirliğini düzenlerler.

2.1.3.3. Biyolojik Ritmi Düzenleyen Yapılarla Hipokampüsün İlişkisi
Melatonin'in sirkadiyen ritimle ilgili etkilerine MT1 reseptörleri aracılık etmektedir. MT1 reseptörleri serebellum, hipokampüs dahil olmak üzere nöronal yerlesim göstermektedir (42) MT1 reseptörleri memeli retinasında kalsiyum bağımlı dopamin salıverilmesi ve retinal fotopigment disklerinin fagositozu gibi ışığa bağımlı olaylarda rol oynar.

2.2. HİPOKAMPUS

Hemen her türlü duyusal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma v.s.) küçük bir alan dahi olsa, hipokampüsü aktive eder. Buna karsilik hipokampüs, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diger bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların sekillenmesine katkıda bulunmus olur. Böylece hipokampüs, gelen duyusal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynar (43).

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Öğrenme/Bellek işlevinin anahtar yapısı

Hipokampus mediyal temporal lobda yer alan limbik sistem parçasıdır ve uzun erimli bellek ve uzamsal navigasyonda rol alır. Hipokampus ve komsu serebral korteksin tanımlanmasında genel bir uyum yoksa da hipokampal formasyonun dentat girus, CA1, CA2 ve CA3 alanları (ve hilus denen dentat girus parçası olarak düsünülen CA4. Tümüne Cornu Ammonis, Ammon boynuzu denir) ile subikular kompleksten (subikulum, pre- ve parasubikulum) ve entorinal korteksten olusur. CA1, CA2 ve CA3 esas hipokampusu oluşturur. Bu yapılar, Sekil 3'de görülmeketedir. Anatomik olarak temporal korteksin medial bölgesinin lateral ventrikülün alt boynuzunun ventral yüzeyini oluşturmak üzere yukarı ve içeri doğru kıvrılmak ve uzanmak, 5ï 8 cm uzunluğunda gri cevher kitlesidir. Denizatına benzediği için bu ekimle anılır. Hipokampüsün bir ucu amigdaloid çekirdeklerle bitişikirken diğer kenarlarından biri temporal lobun ventromedial korteksini oluşturan parahipokampal girusla kaynasır (44).

1.Bazal seviye: granüler hücreler bulunur.
a. Alveus (alv): en yüzeyel tabakadır. Piramidal hücrelerin kommisural liflerini (karsı hipokampal lifler) içerir.
b.Stratum oriens (so): İnhibitör sepet hücreleri ve piramidal nöronların (karsı hipokampus ve rekürent kollateraller ile innerve edilir) bazal dentritlerini içerir.
c. Stratum pramidale (sp): Piramidal nöronların somalarını bulundurur. Yosunsu lifler (mf) de bu tabakada sinaps yaparlar
2.Apikal seviye: Çoğunlukla asellülerdir.
a. Stratum lucidum: MF'ler bu tabakada transver eksende uzanır ve sonlanırlar.
b.Stratum radiatum: C3-1 yolunun Schaffer kollaterallerini (SC) bulundurur.
3.Stratum lacunozum- molekülare: Burası da bir miktar Schaffer kollaterali bulundurur. Ayrıca CA1 bölgesinde burada entorinal kortekse ait perforan lifler bulunur ve piramidal hücrelerin apikal dentritleri ile sinaps yaparlar (44).

CA bölgelerinin esas nöronu piramidal nörondur. Bu nöronun soması, stratum piramidalede yerlesir ve dentritleri bazal tabakalara (St. oriens ve alveolus) akson ve dalanmaları ekse apikal tabakalara (St. Ratiatum, lakunozumve molekülare) yönlenir. Akson dalları, st. molekülarede entorhinal korteksten (perforant path); st. lakunosumda CA3'den gelen (Schaffer kollateral) ve st. radiatumda karsı hipokampustan gelen kommissural aksonlar ve dentat girustan gelen aksonlar (yosunsu lifler) ile akso-aksonal sinapslar yapar. Soması sepet hücreler ile ve dentritleri ekse St. orienste kısa akson hücreleri ile bağlantı gerçeklestirir. Hipokampal formasyonun ikinci yapısı dentat girustur (DG). DG'un esas hücreleri olan granüler hücrelerin somaları ortadaki granüler tabakada otururlar. Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, St. radiatumda sonlanırlar. Granül tabakanın diğer önemli bileseni dentat sepet hücrelerdir, bunlar granül hücre gövdelerinin sonlanan GABAerjik lifleri verirler. Granüler tabakanın üstünde moleküler tabaka yer alır ve burada entorinal korteksten gelen perforan yol aksonları granüler hücrelerle sinaps yapar. En altta ise polimorfik tabaka vardır ve granüler hücrelerle ilişkili lokal bağlantıları sağlar. (45)

Piramidal ve granüler hüceler glutamat ve hipokampusun ara nöronları niteliğinde olan hücreler ekse GABA, CCK, VIP, SP, CRF, Somatostatin, NPY, enkephalin, dynorphin, acetylcholine salgılarlar. CA2 hipokampusun çok küçük bir kısmını oluşturusa da bu küçük bölge epilepsi gibi büyük miktarda hücre hasarı oluşturan durumlara nadiren dirençlidir Hipokampal formasyonun üçüncü elemanı subikular komplekstir. Subikulum, presubikulum ve parasubikulumdan olusur. Subikulum, unkusun büyük kısmını oluşturur. Üç tabakalı kortekse sahiptir: moleküler tabakası piramidal hücrelerin apikal denteritlerini; piramidal hücre tabakası aynı hücrelerin somalarını içerir ve en altta bir polimorfik tabaka vardır. Subikulumun rostro-kaudal bölgelerinde 4ncü ve 5nci tabaka da vardır. Pre- ve parasubikulum, LII'de piramidal hücreleri bulunduran komsu korteks alanlarıdır. Subikulum, esas hipokampusun CA1 alanını entorinal kortekse bağlar (46). Entorinal korteks (EC), hipokampal formasyonun en rostralinde yer alan ve en iyi evrimlesmiş yapıkdır. Mediyal sınırını ise pre- ve parasubikulum yapar. Parahipokampal girusun (peririnal korteksle beraber) ön kısmını meydana getirir. Altı tabakalı korteks yapısına sahiptir. LI, asellüler veya pleksiformdur. LII, EC'un ayırıcı özelliği olan ve beynin yüzeyine doğru küçük kabartılar oluşturan büyük piramidal hücre adalarından ve yıldız hücrelerden olusur. Ayrıca neokorteksten farklı olarak internal granüler tabaka yerine lamina dissekans denen bir lif tabakası vardır (47).

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

...rē Üç sinapslētek yönlü nöral devre.

Hipokampal formasyonun elemanlarē arasēndaki özel bir nöral devre (Papez devresi), yapēnēn islevi açēkēndan önemlidir. Hipokampus içi bilgi ēşlemeyi saĝlayan bu 3-sinapslē devre, entorinal korteksten dentat girusa (1) gelen perforan yol aksonlarē ile baslar. 2nci basamak, dentat girus granüler hücre aksonlarēnēn oluşturduĝu yosunsu liflerin CA3 bölgesi piramidal hücrelerinde sonlanmasēdēr. Son olarak CA3 priamidal aksonlar Schaffer kollaterallerini oluşturarak CA1 bölgesine ulasēr. Bu trisinaptik baĝlantē tamamen eksitatör ve tek yönlüdür. Hipokampal intrinsic devre tek yönlüdür. Yani ne CA3 piramidal nöronu, dentat granül hücrelerine ne de CA1 piramidal hücreleri CA3 hücrelerine geri projekte olurlar. Daha sonra devre, CA1 aksonlarēnēn subikuluma (singulum bandē ve fimbria/forniks) ve buradaki nöronlarēn da entorinal kortekse projekte olmasē ile tamamlanēr. Böylece Entorinal korteksten baslayēp, intrahipokampal eksitatör sinapslar yaptēktan sonra yine entorinal kortekste sonlanan bir kapalē döngü aĝē olusur (48). Parahipokampal ve peririnal korteksler aracēlēĝē ile neokorteksin paryetal, prefrontal ve temporal alanlar, anlatēlan tek yönlü kapalē döngüyü (Papez devresi) kontrol edebilir ve bu döngünün çēktēkē hakkēnda bilgi alabilir. Bu kontroller, hipokampal döngünün ***kapēsē*** niteliĝindeki entorhinal korteks üzerinden olur. Entorinal korteks ve subikulum, direk olarak CA1 nöronlarēnda da sonlanēr (47).

Hipokampüsün dēş baĝlantēlarēnē genellikle Papez devresi ifade eder. Klasik Papez devresi sērasēyla; Hipokampüs, fornix, Corpus mamillare, tractus mamillothalamicus, nuclei thalamicus anterior, gyrus cinguli, gyrus parahipocampalēş ve hipokampüse geri baĝlantēlar yapan nöronlarē kapsar. Papez devresi içinde uyarēlarēn, bilardo toplarēnēn çarpmasē gibi art arda birbirlerini izlemeleri yasadēĝēmēz bir duygunun giderek siddetlenmesine ve iz bērakmasēna neden olur. Duygusal tepkilerin olabilmesi için bu devrenin saĝlam olmasē gerekir. Her iki hipokampüs, komissural yollarla baĝlantē içindedir. Ayrēca dejenerasyon metoduyla yapēlan çalēşmalarda, hipokampüsten neokortekse direkt yollar saptanmēştēr (49).

2.2.3.Hipokampüsün Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampus öĝrenme ve bellek süreçlerinde önemli ve kilit bir rol oynar ve bilginin bellekte pekistirilmesini saglar. Merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli islevlerinden olan *bellek*, deneyimlerin sonucunda organizmanēn gelēştirdiĝi / deĝiştirdiĝi davranēşēn (öĝrenme) bir süre için (anlēk, kēsa veya uzun erimli) daha kolayca ve daha mükemmel bir sekilde tekrarlanabilmesi olarak tanēmlanabilir. Kandelôe göre bellek dēş dünya hakkēndaki bilginin kodlandēĝē, saklandēĝē ve geri çaĝērēldēĝē sürece denir. Bir baska deyisle bellek, öĝrenme sürecinin bir fazēdēr. Epilepsi tedavēsi amaciyla hipokampüsleri çikarilan hastalar, önceden öĝrenilmēş anēlarē tatminkar bir sekilde hatērlayabilir ancak sözel sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (50, 51). Bu tip hastalar saniyeler ile birkaç dakika arasēnda deĝişken kēsa süreli bellek oluşturabilirler ancak yeni hatēralarē veya olaylarē uzun süreli belleĝe aktaramazlar. Bu durum "anterograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampusun harabiyeti eskiden öĝrenilmis bilgilerin yitirilmesine de neden olur. Fakat bu, uzak geçmis anēlardan ziyade daha yakēn geçmis için geçerlidir. Bu fenomen "retrograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampus olmadan verbal ya da uzun süreli anēlarēn kalēcē olmasē imkansēzdēr (50, 51). Öĝrenme sonucu olusan motor yanēt, ya uyaranla ilēşkilendirmeden (nonassosiyatif) ya da ilişkilendirilerek (assosiyatif) olusur. Nöral aĝlar vasētasēyla yeni bir bilginin kodlanmasē veya aĝēn yeni uyaranlar ile modifiye edilmesi öĝrenme; kodalanan ya da modifiye edilen bilginin geri çaĝērēlmasē bellek olarak tanēmlanabilir. Duyusal bellek, algēladēktan sonraki ilk 200ï500 ms süresince bilginin geri çaĝērēlabilme yeteneĝini ifade eder. Depolama kapasitesi sēnērlēdēr. Kēsa erimli bellek, algēladēktan sonraki bir dakikaya kadar sürer. Bunun da kapasitesi sēnērlēdēr. Uzun erimli bellek ise bilginin bir kez depolandēĝēnda, yēllarca, hatta yaşam boyu hatērlanmasēnē tanēmlar. Kapasitesi dĝer bellek türlerine göre çok daha yüksektir, hatta sonsuzdur. Duyusal bellekteki bilginin dikkat süreçleri ile kēsa süreli belleĝe ve onun da uzun süreli belleĝe aktarēlmasēna bilginin konsolide edilmesi denir. Uzun erimli bellek, ya bilinçli geri-çaĝērmayē (*declarative*, açēklamalē veya *explicit*, aleni bellek) ya da zēmmen öĝrenmeyi (*procedural*, usule ait veya *implicit*, zēmmi bellek) gerektirir. Deklaratif bellek (kemirgenlerde uzamsal bellek) esas olarak hipokampusun ēşlevidir ve semantik (anlamsal), epizodik (olaylara dayanan), otobiyografik, Uzamsal / zamansal ve görsel bellek gibi alt birimlere de ayrēlabilir. Hipokampusun beyin korteksinin kalanē ile gösterdiĝi iki yönlü yakēn ilişki, ona bellek ēşlevleri için atfedilen rolü ile uyumludur. Yukarēda anlatēlan intrahipokampal devre, kēsa erimli belleĝin altēnda yatan süreçleri gerçekleştirmek için ideal bir pozēsyondadēr. Beyin sapēndan ve bazal ön beyinden gelen çēkan kontrol yollarē, davranēşēn süregiden sonuçlarēnē izlerler ve pekiştirme süreçleri ile ilēşkili olabilirler. Prosedüral bellek ise baş̄lēca motor becerilerin öĝrenilmesi ile ilgilidir, serebellum ve bazal gangliyonlarēn islevidir. Ayrēca bellek, hatērlanacak içeriĝin geçmise (retrospektif bellek) veya geleceĝe (prospektif) ait olup olmadēĝēna göre de sēnēflanabilir (52).

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

2.3.1. Sinaptik Plastisite

Öğrenme süreçlerini açıklayabilecek nöral devrelerle ilgili ilk görüşlerden biri ıtekrarlayan girişli devreö modelidir. Böyle bir devrede bir nöron diğerini uyarır; bu nöron da, direk veya dolaylı olarak aynı nöronu uyarır. Böyle bir devre, bir kez aktive olduğunda sinyal sürekli olarak devreyi dolanacaktır. Eğer bu devrenin belleğin temel devresi olduğu düşünülürse, devrede dolasan sinyalin kesilmesinin belleği bozmasını beklenir ancak, devreye uygulanan elektrosoklar sinyal dolasmasını bozsa bile bellek bozulmaz. Donald Hebb ün teorisi (53) bu sorunu açıklar. Hebb teorsine göre bir A nöronu B nöronunu tekrarlayan bir sekilde uyardığı zaman hücrelerden birinde veya her ikisinde bazı metabolik veya morfolojik değişiklikler olur ve bu değişiklikler A-B hücreleri arasındaki sinapsın etkinliğini artırır. Bellek hakkındaki bugün geçerli kabul edilen düsünce, bu kuralın uzantısıdır. Santral sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkmasını söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çesitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapslerin yapısal özellikleri ve ödevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak nöğrenmeö yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçeklesir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karsı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Sinaptik plastisite fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler ile birliktedir. Bu değişiklikler pre ve post sinaptik nörunu ilgilendirir. Bu değişiklikler arasında dendritlerde dallanmanın artması/azalması, mevcut nöronların sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler sayılabilir (54). Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron olusumu, nöronların kronik siddetli stres gibi olumsuz etkenlere karsı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir.

2.3.2. Postsinaptik potansiyeller:

Lokal alan potansiyelleri (LAP) lokal nöron gruplarından yeteri kadar uzaklığa yerleştirilmis düsük empedanslı ekstrasellüler mikroelektrotlar kullanılarak kayıtlanan sinyallere denir. Düsük impedans ve elektrodun pozisyonu sinyale katkı sağlayan çok sayıda nöronun aktivitesinin kaydını sağlar. Filtrelenmemiş sinyal, elektrot ucundan 50-350 µm uzaklıktaki hücrelerden gelen aksiyon potansiyellerinin (55) ve elektrot ucundan 0.5-3 mm mesafedeki daha yavas iyonik olayların (56) toplamını yansıtır. Alçak geçirgen filtreler (cut off: 300 Hz) sinyalden spike komponentini uzaklastırır ve düsük frekanslı sinyali (LAP) geçirir. Voltmetre (A/D çevireçlerle beraber) mikroelektrot ile referans elektrot arasındaki elektriksel potansiyel farkını ölçerler. Referans elektrodun bir ucu voltmetreye (voltmetrenin diğer ucuna mikroelektrot) bağlanır ve diğer ucu ekstrasellüler ortamla es bilesime sahip ve onunla devam eden bir ortama yerleştirilir. Böyle bir sistem ile basit bir sıvıda bir denge değeri etrafında hafif dalgalanmalar yapan bir potansiyel farkı kaydedilir. Bu dalgalanmalara termal gürültü denir ve ortamdaki iyonların ve elektrottaki elektronların rastgele hareketlerinden dolayıdır. Ancak mikroelektroda yakın olan nöronlarda iyon kanallarının açılmasıı ekstrasellüler ortamdan hücre içine yönelen (veya tersi yönde) iyon akımlarının olusmasıı, lokal ekstrasellüler ortam ile kayıtdedici elektrodun içi arasında var olan potansiyel farkında daha büyük değişikliklere neden olur. Kaydedilen potansiyel tüm lokal akımların toplamının neden olduğu potansiyeli yansıtır.

LAPôın, gözlemlenen alanın çıktısını yansıtan spike verisinin tersine, bu alan giren es-zamanlı girdiyi yansıttığına inanılır. LAPônde potansiyel farkındaki hızlı dalgalanmalar filterelenir ve sadece yavas dalgalanmalar kalır. Hızlı dalgalanmalara aksiyon potansiyelinin içe veya dışa yönlenen kısa akımlarıı neden olur. Aksiyon potansiyelleri LAPôda yer almaz. Bu nedenle LAP dokudaki daha süreli akımların, tipik olarak da somato-dentritik akımların sonucudur. En belirgin yavas akım postsinaptik potansiyeldir (PSP). Eksitatör ve inhibitör PSPôler LAPônin en önemli bilesenleridir (57, 58).

LAP değişimlerini yaratan hücrelerin geometrik yapısıı önemlidir. Örneğin piramidal hücrelerde dentritler bir yöne, soma diğer bir yöne bakar. Bu geometride, dentritler es zamanlı olarak aktive olduğunda güçlü bir dipol meydana gelir. Dentritlerin daha radiyal olarak yerlestiği hücrelerde her bir dentritin soma ile arasında olan potansiyel farkı zıt yöndeki dentritler tarafından nötrlenme eğilimindedir. Bunun sonucu olarak da tüm dentritler es zamanlı olarak aktive olduklarında çok daha küçük bir potansiyel farkı olusur. Böylece LAPôdaki değişiklikler es zamanlı dentritik olaylarıı yansıtır.

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

mli Elektrofizyolojik Göstergeleri

Sinaptik plastisite, elektrofizyolojik olarak sinaptik etkinliğin gücünün, uyarı siddeti ve kosullarında değişme olmaksızın bir süreliğine öncesinden daha farklı büyüklükte kaydedilmesidir. Uyarı Çifti Kolaylasmasi (paired pulse fascilation, UÇK) ve Uzun Erimli Güçlenme (long-term potentiation, UEG) bu değişikliklerin kısa ve uzun erimli olduğu deneysel çalışma modelleridir.

2.3.3.1. Uyarı Çifti Kolaylasmasi

Bir sinapsda bir uyarı çiftinin ikinci impulsu tarafından oluşturulan postsinaptik potansiyelde artışına "Uyarı Çifti Kolaylasmasi" denir. Uyarı çifti kolaylasmasi sinaptik plastisitenin iyi bilinen kısa süreli bir formudur. Kolaylasma yaklaşık 100 msn'lik bir zaman diliminde meydana gelir. Ardışık uygulanan uyarılar EPSP eğiminde ve PS genliğinde artışlar ortaya çıkarabilir ve bu artış birincisinin 5 katı kadar büyüklüğe ulasabilir. Uyarı çiftinin birbirinden 200 ms veya daha fazla aralarla verilmesi halinde ise ikinciye verilen yanıt azalır. İlk kez 1968 yılında Katz ve Miledi tarafından gösterilen kolaylasma fenomeninin birinci uyarandan sonra presinaptik terminalinde biriken kalsiyum iyonunun etkisiyle olustuğu idda edilmektedir (59, 60).

2.3.3.2 Uzun Erimli Güçlenme

İlk kez 1973 yılında, UEG fenomeni tavsan hipokampunda deklaratif belleğin depolanmasını açıklamak üzere tanımlanmıştır (61). Aynı fenomen, hafızanın depolanmasıyla ilişkili diğer birçok yerde de gözlenmistir (62). Hipokampüsün afferent liflerine yüksek frekanslı stimulus zinciri uygulanmasıyla, hedef nörondaki EPSP amplitüdü artar. Bu artış günler ve haftalar boyunca sürer ve beraberinde birçok afferent aksonun aktivasyonunu da sağlar. Örneğin CA3 nöronlarının Schaffer kollateralleri yüksek frekanslı bir dizi ile uyarıldığında, CA1 nöronlarının tek bir uyarana karşı olusan EPSP yanıtının genliği artar. Birçok bilim adamı bu fenomenin belleğin fizyolojik temeli olduğunu düsünmektedir. UEG'nin olusumunda glutamatın çok özellikli bir yeri vardır. Post-sinaptik membranlarda bulunan Glutamat reseptörleri, ligand kapılı iyon kanallarına olan AMPA ve NMDA reseptörleridir. AMPA reseptörleri eksitatör postsinaptik reseptörler gibi islev görür. Glutamat bağlanınca kanal hem sodyuma hem de potasyuma geçirgen hale gelir. Fakat daha çok sodyum girişi postsinaptik hücrede depolarize edici bir EPSP oluşturur. Tersine NMDA-reseptör kanallarına kalsiyum girisine aracılık eder, fakat açılmasına için sadece glutamatın bağlanmasından daha fazlasına gerekir. Membranın voltajına negatif dinlenim potansiyeline yakın olduğu zaman bir magnezyum iyonu NMDA reseptör kanalını bloke eder ve magnezyumun bu blokajının ortadan kalkmasına için membran AMPA kanallarından geçen akımla önemli derecede depolarize olmak zorundadır. Bu da bize, uzun süreli pekiştirme mekanizmasının tamamlanmasına için neden yüksek frekanslı presinaptik aksiyon potansiyellerinin gerekli olduğunu açıklar: Düsük frekanslarda, magnezyum iyonunu bloke ettiği kanaldan kaldırmak için gerekli olan 20'ye 30 mV'luk depolarizasyonun sağlanmasına için, AMPA-reseptör EPSP'lerinin zamansal birikimleri yetersiz kalır ve NMDA reseptörleri açılamaz. Depolarizasyon yeterli olduğu zamansa NMDA reseptörleri açılarak postsinaptik hcreye kalsiyumun girisini sağlar. Sonra kalsiyum postsinaptik hücrede, farklı iki protein kinazın sürekli aktive olduğu, ikincil haberci kaskadını aktive eder ve de postsinaptik nöronun glutamata duyarlılığını artırır. Bu ikinci habercil sistemi ayrıca, henüz tanımlanmamış retrograd haberci ile presinaptik glutamat salınımını uzun süreli aktive eder. Bu presinaptik hücre boyunca sonradan gelen her aksiyon potansiyeli postsinaptik membranın daha fazla depolarize olmasına neden olacaktır. Böylece sinaptik ateslemenin belirli bir sekilde tekrar tekrar ve siddetle aktive olması kimyasal ve yapısal değişikliklere yol açar. AMPA ve NMDA reseptörlerinin birlikte gösterdikleri aktivite, UEG ile yakından ilişkilidir. Sekil 7, bir sinapsın UEG olusmadan ve olustuktan sonraki durumlarını sematik olarak özetlemektedir. LTP'nin geç fazında ise, kalsiyum hücreye girer ve bu kalmoduline bağlanır ve bu bağlanma adenilat siklazın aktivasyonuyla ve cAMP olusumuyla sonuçlanır. Daha sonra cAMP, cAMP Kinaz ve MAP Kinaz'la fosforillenir ve nükleusa gidip CRE bölgesini uyarır. Bunun sonucu protein sentezi ve yeni sinaps formasyonu gibi yapısal değişiklikleri içeren bir süreç baslar. Yeni sinaps formasyonu sinaptik güçlenmeyi uzun süreli kılar (63).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma için 16 adet 150-180 günlük yetişkin erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Arastırma Merkezi'nde üretildi. Sıçanların ağırlıkları 184'ile 246 g arasında olup, musluk suyu ve purina purina yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Sıçanlar gündüz (GN) grubu ve gece (GC) grubu olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı (n=8 her grup için). Çalışmada gereksiz

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

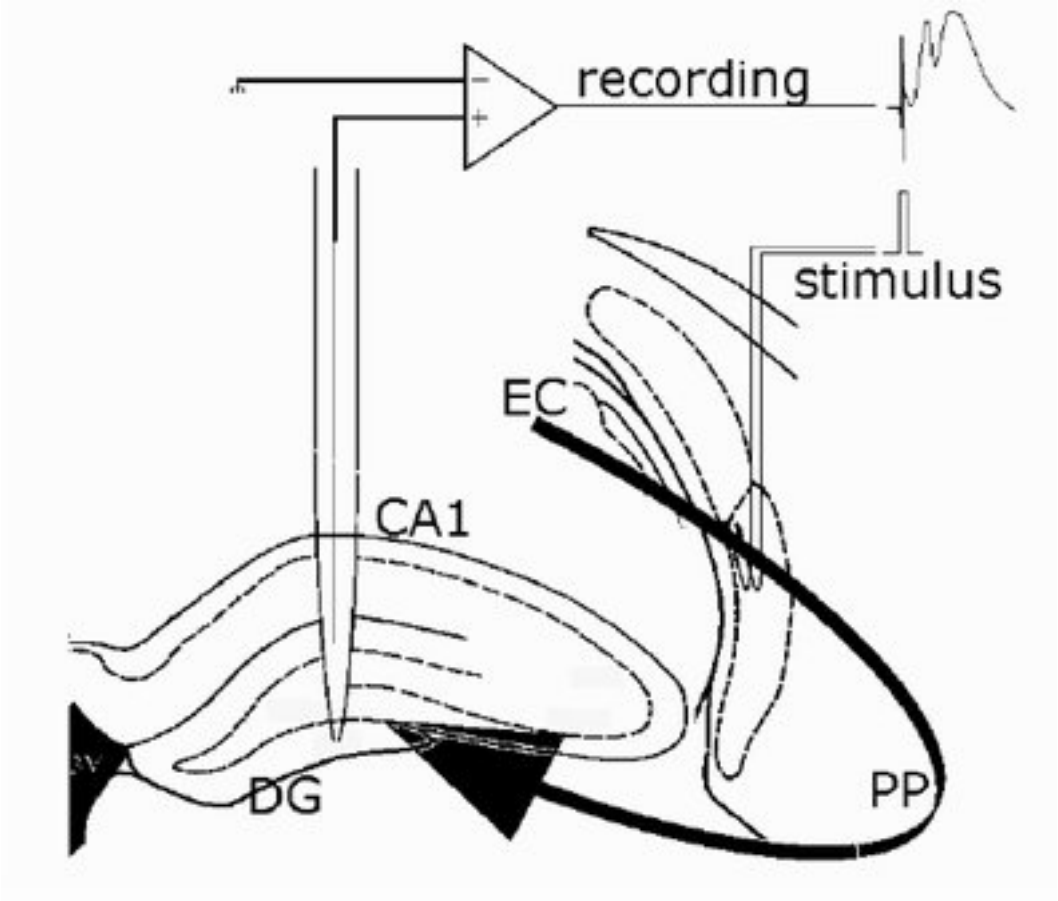
nlarına acı vermemek için özen gösterildi. Bu deney, Erciyes
ından 05.12.2006 tarih ve 01/461 sayılı onay alındıktan sonra gerçekleştirildi.

3.2. AYDINLIK KARANLIK DÖNGÜSÜ

Çalışmanın başından sonuna kadar sıçanlar odasının ısısı (23 ± 1 °C) ve oda ışığı ayarlanabilen özel odalarda ve ikiserli olarak ayrı kafeslerde tutuldular. Gündüz grubundaki ratlar saat 08.00'ı 20.00 arasında oda ışığına, takip eden 12 saatte karanlığa maruz bırakıldı. Gece grubundaki ratlar ise saat 08.00'ı 20.00 arasında karanlıkta bırakıldı, takip eden 12 saatte aydınlıkta kalmaları sağlandı. Elektrofizyolojik kayıtların her gün bir deney hayvanında yapılabilmesi için çalışmanın ilk 8 gününde gündüz grubundaki ratlar hergün birer tane olmak üzere kafeslerine konuldu. Dokuzuncu günden itibaren gece grubu, hergün 1 tane olmak kaydıyla kendi odalarındaki kafeslerine konuldu. Otuzuncu gününden itibaren hergün bir adet sıçan, Fizyoloji Anabilim dalına getirildi ve elektrofizyolojik kayıtları alındı. Bu sayede her sıçanın, her iki grupta da aydınlık / karanlık döngüsünde 30 gün kalması sağlandı.

3.3. UYARI VE KAYIT

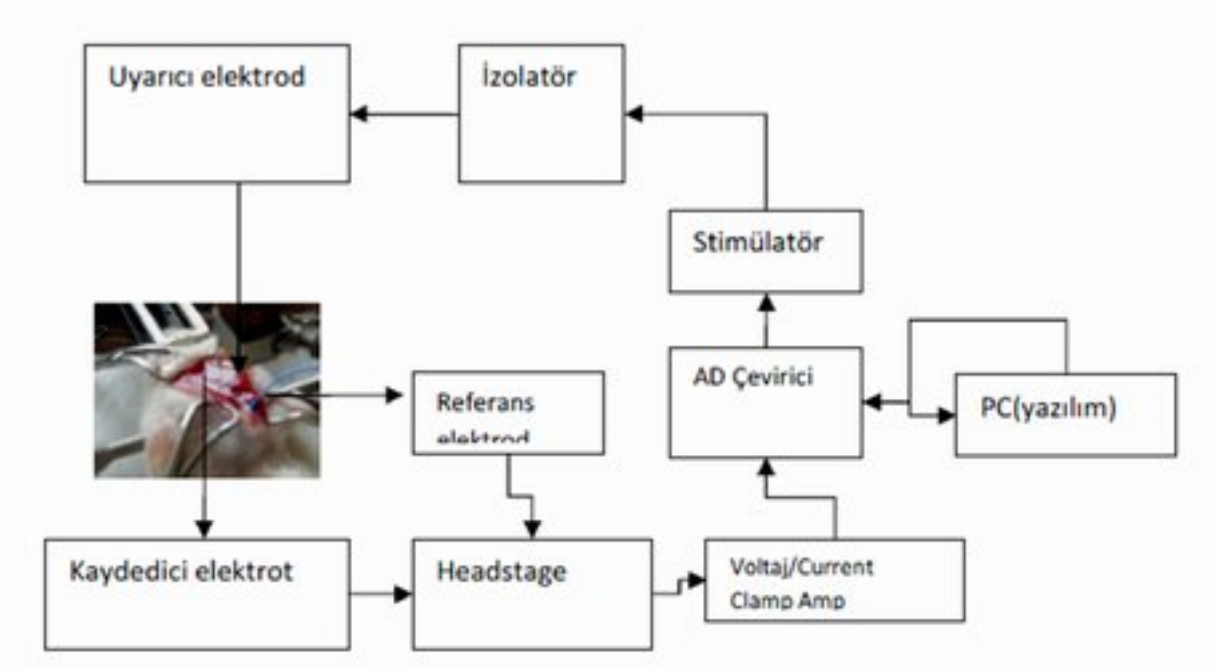
Sıçanlara üretan ile anestezi (1,5 g/kg, ip) yapıldı ve stereotaksik çerçeveye kondu (Kopf Instruments, Tujunga, CA, ABD). Sağ medial perforan yolunu (bregmadan mm olarak AP: -8,0, ML: 4,2, DV:2,3) uyarmak için bipolar bir tungsten elektrot (paslanmaz çelik, teflon kaplı,127 µm, ucu dıştaki kısımlar izole edilmis) kullanıldı. Uyarı elektrodu stimülatöre (SEN 3201 Electronic Stimulator, Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) bağlı olarak izolatörün (SS-201J Isolator, Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) çıkışına bağlandı. 3M NaCl (uç direnci: 2ï 10 M_) ile doldurulmus bir cam mikropipet (Borosilicate, o.d.: 1,5 mm, 10 cm uzunluk, World Precision Instruments) eksitatör postsinaptik potansiyel alanlarının (fEPSPs) kaydını almak için ipsilateral dentat girusun (mm olarak: AP:-3,5, ML:2,14, DV:3,3 mm duradan asağıya) granül hücre bariyerine sokuldu. Bir Ag-AgCl dıkk elektrot, referans elektrot olarak boyun derisinin altına yerlestirildi.



PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

erlesimi

Aktif ve referans elektrotlar bir head-stage kullanılarak amplifiyere (Patch Clamp amplifiye edici sistem AXON, ABD) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak korundu. Kaydın derinliği 0.1 mm'lik adımlarla uyarılarak genlik bir pozitif fEPSP ve üst üste negatif seyirli population spike (PS) elde etmek için denendi. En son derinlikte tipik cevap kaydedildikten sonra perforan yol uyarımına verilen cevaptaki PS amplitüdünün (genliğinin) maksimum olması için uyarı elektrodunun uyumu sağlandı. Uyarı ve kaydın kontrolü için "Scope" programı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, ABD) kullanıldı. Monofazik 10V ve 0.175 ms'lik uyarılar bir bilgisayarın A/D boardı (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, ABD) tarafından üretildi ve izolatörle bağlantılı bir stimülatörü tetikledi. Biyolojik sinyaller 0.1–10 kHz bant genişliğinde bir pre-amplifiyerde yükseltildi (1000x). Dalga biçimi 20 ms'de 40 kHz oranında on-line olarak sayısallaştırıldı, bilgisayar monitöründe gösterildi ve offline analiz için "Scope" kullanılarak saklandı. Deney sistemi akış semasını şekil 2'de ve elektrotların yerleştirilmesi sonrasında yapılan bir örnek deneyi gösteren fotoğraf ise Sekil 3'de verilmiştir.



Şekil 2. Elektrofizyolojik kayıtların alındığı deney sisteminin sematik görünümü.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Sekil 3. Bir örnek deney sırasında beyine yerleştirilen elektrotların ve deney hayvanın görünümü. Uyarıcı elektrod Kaydedici elektrot İzolatör Stimülatör AD Çevirici Headstage Referans PC(yazılım) elektrod Voltaj/Current Clamp Amp

3.4. Input ï Output (I/O) Eğrisi

Elektrot yerleştirildikten 15 dk sonra, bir inputï output (I/O) eğrisi elde etmek için her 20 sn'de bir 175 ms devam eden uyarı ve monofazik elektrik akımları verildi. Uyarı akımı 0,1ï 1,5 mA aralığında uygulandı. Her akım değeri için üç uyarılmış cevabın ortalaması alındı. Uyarı siddeti ve fEPSP eğimi veya PS amplitüdü arasındaki ilişki sigmoidal bir eğri ile tanımlandı. Bu eğriden maksimal yanıtın yarısını oluşturan uyarı siddeti (test uyaran siddeti) belirlendi. Deney hayvanları için belirlenen test uyarı siddeti 0,15 ile 0,6 mA arasındaydı. UÇK ve UEG deneyleri için belirlenen test uyaranları kullanıldı.

3.5. UYARI ÇİFTİ KOLAYLAŞMASI

Uyarı çifti kolaylaşması, 20 sn arayla perforan yola 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ve 100 ms ara ile verilen uyarı çiftlerine karşı olusan uyarılmış cevap alınarak ölçüldü. Her çift için üç yanıtın ortalaması alındı. PS genliklerinin oranı (ikinci PS genliği/birinci PS genliği x 100, uyarı çifti indeksi) hesaplandı.

3.6. UZUN ERİŞİLİĞİ GÜÇLENME (UEG)

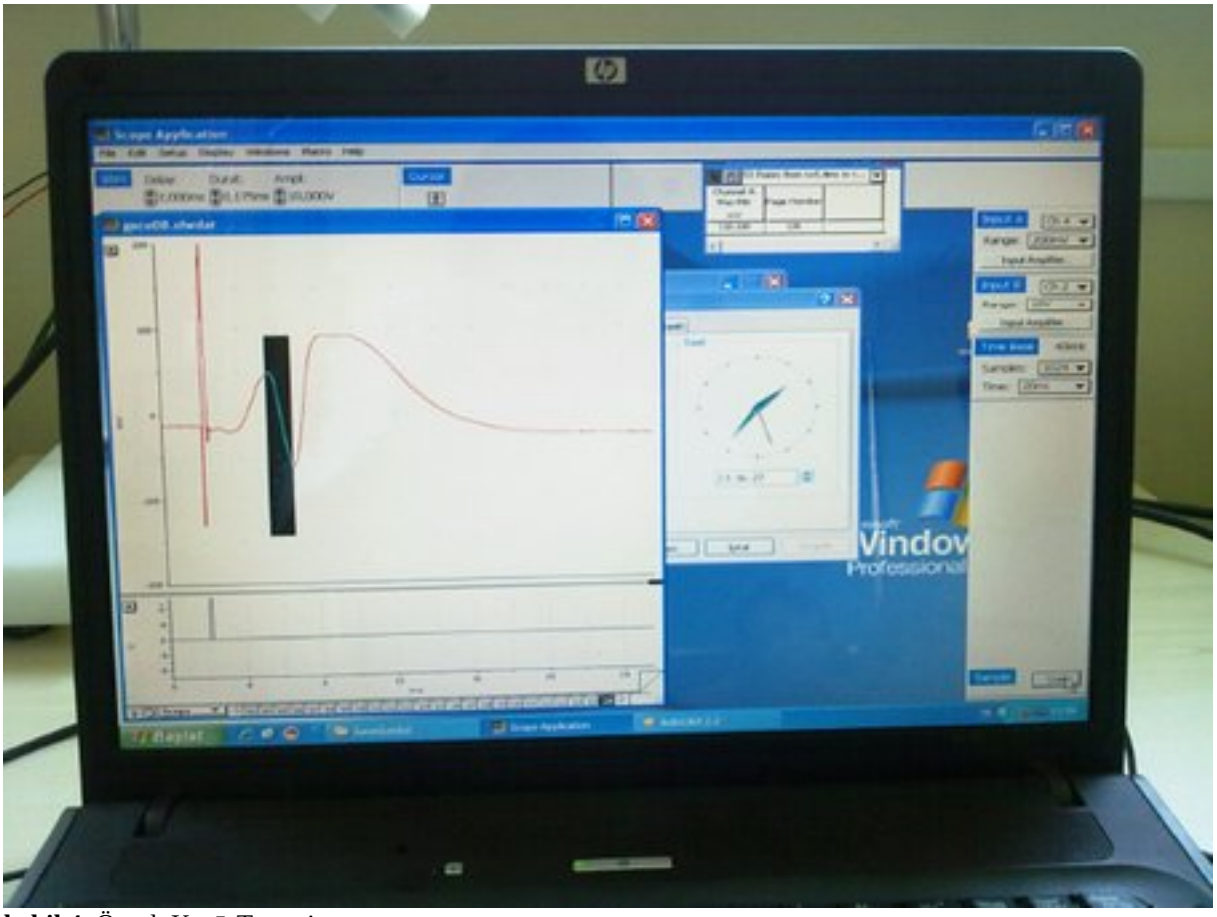
EPSP'lerin 10 dk bazal kaydından sonra UEG oluşturmak için 5 dk arayla 50, 55, 60 ve 65'inci dakikalarda dört tetanik (100 Hz) uyarı verildi. Son tetanik uyarıyı takiben test uyarıları her 30 sn'de bir olacak sekilde 120'nci dakikaya kadar uygulandı.

3.7. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKLER

Bazal periyot (HFS verilmeden önceki ilk 10 dk'lık kayıt) süresince EPSP eğimlerin ve PS genliklerin ortalama değeri her seçan için %100 olarak değerlendirildi. Bundan sonraki her EPSP eğimi ve PS genliği heseplanan bu

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

veriler bazal süreye göre yüzde değişim olarak ifade edildi. SP ve dalga biçiminin başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20-80'indeki amplitüd değişimi olarak hesaplandı. PS amplitüdü, pozitif pikten negatif pike doğru ölçüldü. Eğim ve
amplitüdün istatistiksel değerlendirmesi için değerlerin dört zaman penceresi seçildi ve bu dönemlerdeki ortalama değerler hesaplandı. Her dönem için eğim ve amplitüd verilerini gruplar arasında karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve 0.05'ten düşük olasılıklar
değerleri anlamlı olarak değerlendirildi. Örnek bir kayıt trasesi Sekil 4'de sunulmustur.



Şekil 4. Örnek Kayıt Trasesi.

4. BULGULAR

4.1. I/O BULGULARI

Gece ve gündüz grubu sıçanların 0,1 mA'i 1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı siddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin değişimleri şekil 5'de; verilerin istatistiksel değerlendirmesi ise Tablo 1'de verilmiştir. Farklı uyarı siddetlerine karşı olusan EPSP eğim ve PS genliklerinin, 1,5 mA siddeti dışında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermedikleri bulunmustur. Bu bulgular, her iki grupta da dentat girusta aferent uyarımla innerve edilen nöronların ve bunlardan esik değere ulaşarak aksiyon potansiyeli oluşturan nöronların benzer elektrofizyolojik özelliklerde olduğunu göstermektedir.

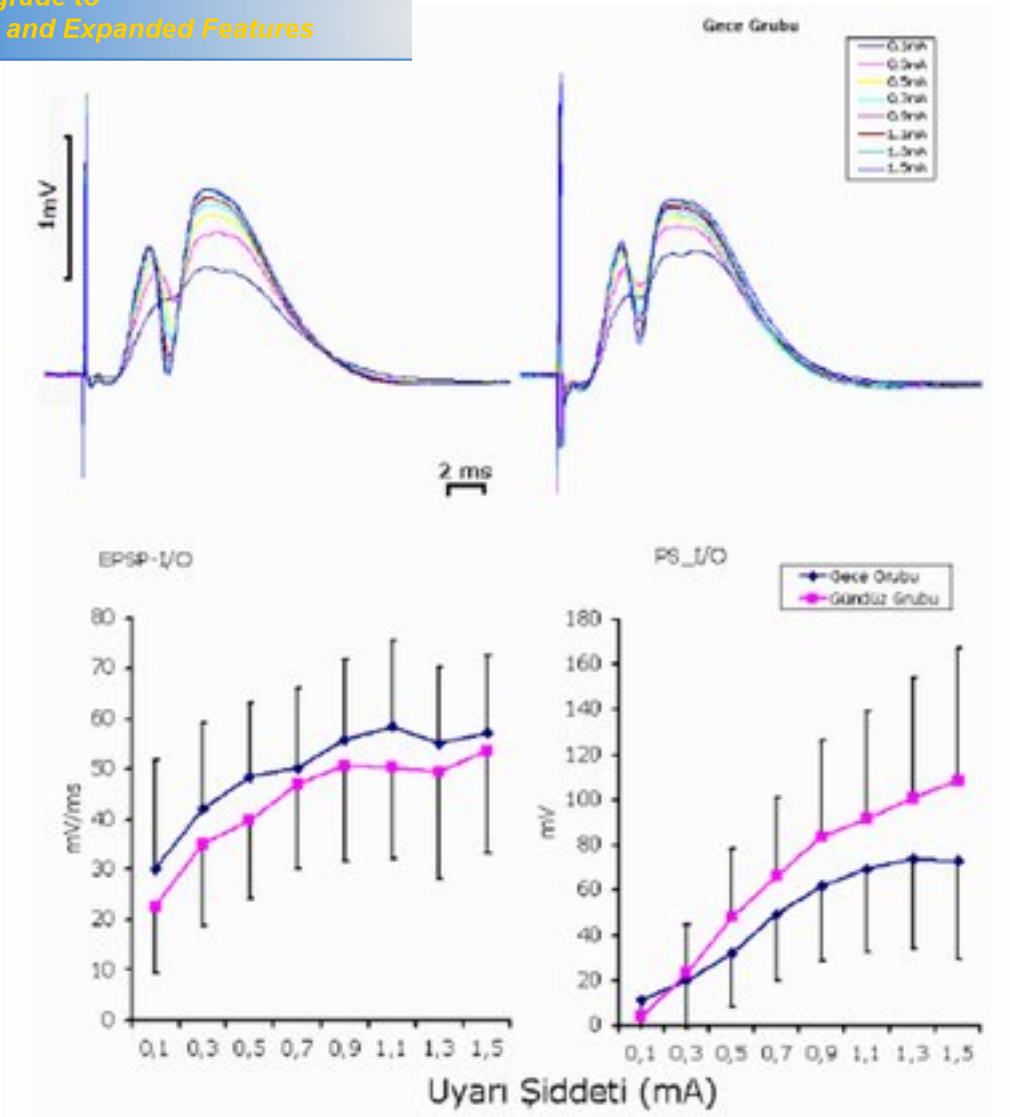
PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

...içanların 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin istatistiksel analizi

	0,1mA	0,3mA	0,5mA	0,7mA	0,9mA	1,1mA	1,3mA	1,5mA
EPSP Eğimi								
Gündüz	22,7±13,1	35,1±16,3	39,9±15,6	46,9±16,8	50,7±18,9	50,3±18,3	49,3±21,1	53,6±20,6
Gece	30±21,6	42,2±17,1	48,4±14,8	50,1±15,9	55,9±16	58,5±17,1	55±15,2	57,2±15,4
t	0,23	0,21	0,1	0,56	0,39	0,17	0,36	0,56
PS Genliği								
Gündüz	3,9±6,5	23,3±21,7	48,30±30,0	66,4±34,1	83,9±42,4	91,8±47,1	100,9±53,3	108,8±58,58
Gece	11,2±20,2	19,9±22,2	32±23,8	49,5±29,4	61,9±33,3	69,1±36,9	73,9±39,8	72,9±43,8
t	0,15	0,64	0,08	0,12	0,09	0,12	0,09	0,04*

*p<0,05.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Şekil 5. Gece ve gündüz grubu sıçanların 0,1 mA-1,5 mA arasında değişken 8 ayrı uyarı siddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin değişimleri

4.2.PPF BULGULARI

Gece ve gündüz grubu sıçanların uyarı çifti aralığı 20 msn -160 msn arasında değişken 8 ayrı test uyaranına karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin değişimleri Sekil 6'da; verilerin istatistiksel değerlendirmesi ise Tablo 1'de verilmiştir. Farklı uyarı aralığı değerlerinde, uyarı çiftinin ikincisine karşı olusan EPSP yanıtlarının eğimi her iki grupta da artış göstermemistir. Dolayısıyla EPSP eğimlerinde kolaylasma görülmemiştir. Bununla birlikte EPSP eğimi için hesaplanan uyarı kolaylasma indeksi 120, 140 ve 160ncı ms değerlerinde gündüz grubunda gece grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmustur. Farklı uyarı aralığı değerlerinde, uyarı çiftinin ikincisine karşı olusan PS yanıtlarının genliği ise her iki grupta da artış göstermistir. Dolayısıyla PS genliklerinde kolaylasma görülmüstür. Her iki grupta da en belirgin kolaylasma uyarı çifti aralığı 80 ms olduğunda elde edilmiştir. 80 ms aralıkta, kolaylasma gündüz grubunda %38, gece grubunda %11 olarak bulunmustur. Kolaylasma indeksleri iki grup arasında karşılaştırıldığında gündüz grubunda 60, 80, 100, 120, 140 ve 160 ms değerleri için gece grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmustur. Bu bulgular, gece grubunda aferent uyarımla innerve edilen dentat girus nöronlarının, orta ve uzun intervaller ile uygulanan uyarı çiftlerinden ikincisine daha düsük genlikli yanıtlar oluşturduğunu ortaya koymustur.

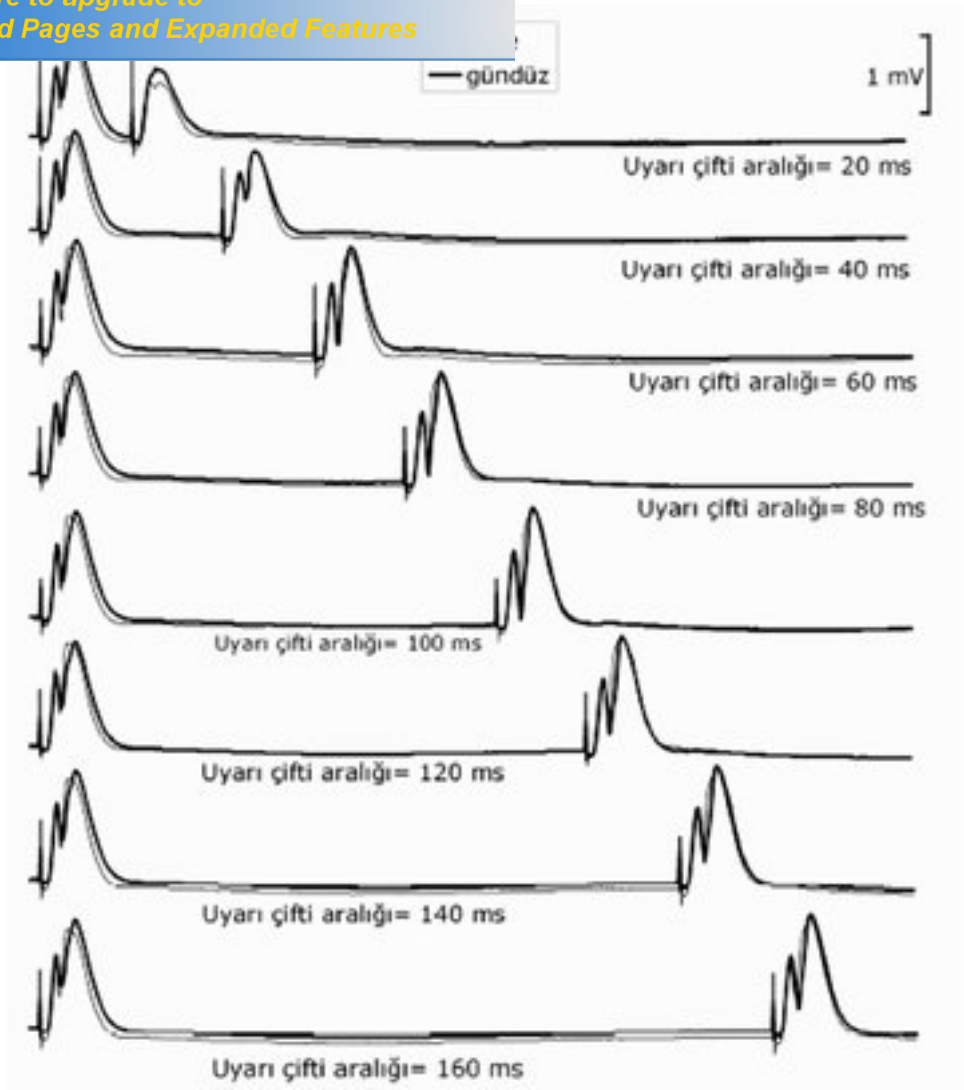
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

lığı 20 msn -160 msn arasında değişen 8 ayrı test uyaran çiftine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin istatistiksel analizi

	20 ms	40 ms	60 ms	80 ms	100 ms	120 ms	140 ms	160 ms
EPSP Eğimi								
Gündüz	0,76±0,10	0,90±0,07	0,92±0,07	0,97±0,09	0,96±0,11	0,94±0,07	0,94±0,11	0,91±0,08
Gece	0,77±0,16	0,86±0,18	0,96±0,11	0,94±0,09	0,90±0,10	0,87±0,06	0,86±0,05	0,84±0,06
p	0,39	0,20	0,18	0,26	0,12	0,01*	0,03*	0,02*
PS Genliği								
Gündüz	0,20±0,21	0,69±0,41	1,27±0,49	1,38±0,37	1,35±0,39	1,17±0,36	1,02±0,38	1,01±0,31
Gece	0,10±0,04	0,52±0,14	0,93±0,11	1,11±0,25	0,98±0,17	0,91±0,17	0,76±0,12	0,71±0,11
p	0,10	0,13	0,03*	0,05*	0,01*	0,04*	0,05*	0,01*

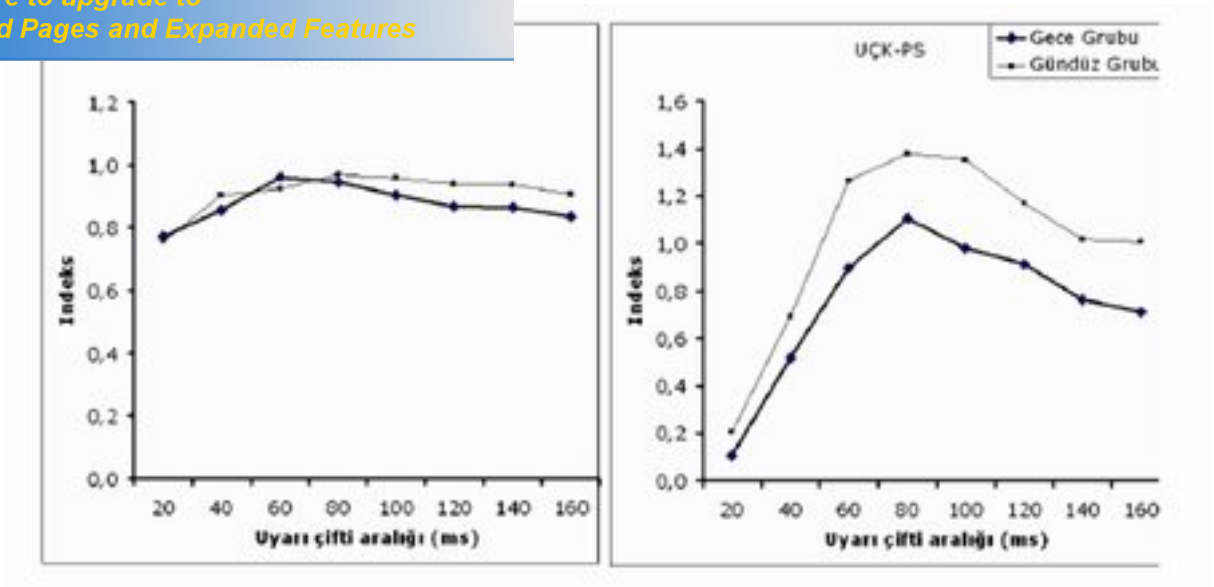
*anlamlı farklılık. Değerler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Şekil 6. Gece ve gündüz grubu sıçanların uyarı çifti aralığı 20 msn -160 msn arasında değişen 8 ayrı uyarı siddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen alan potansiyellerinin ortalama traseleri.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Şekil 7. Gece ve gündüz grubu sıçanların uyarı çifti aralığı 20 msn -160 msn arasında değişken 8 ayrı uyarı siddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen alan potansiyellerinin I/O ilişkisi

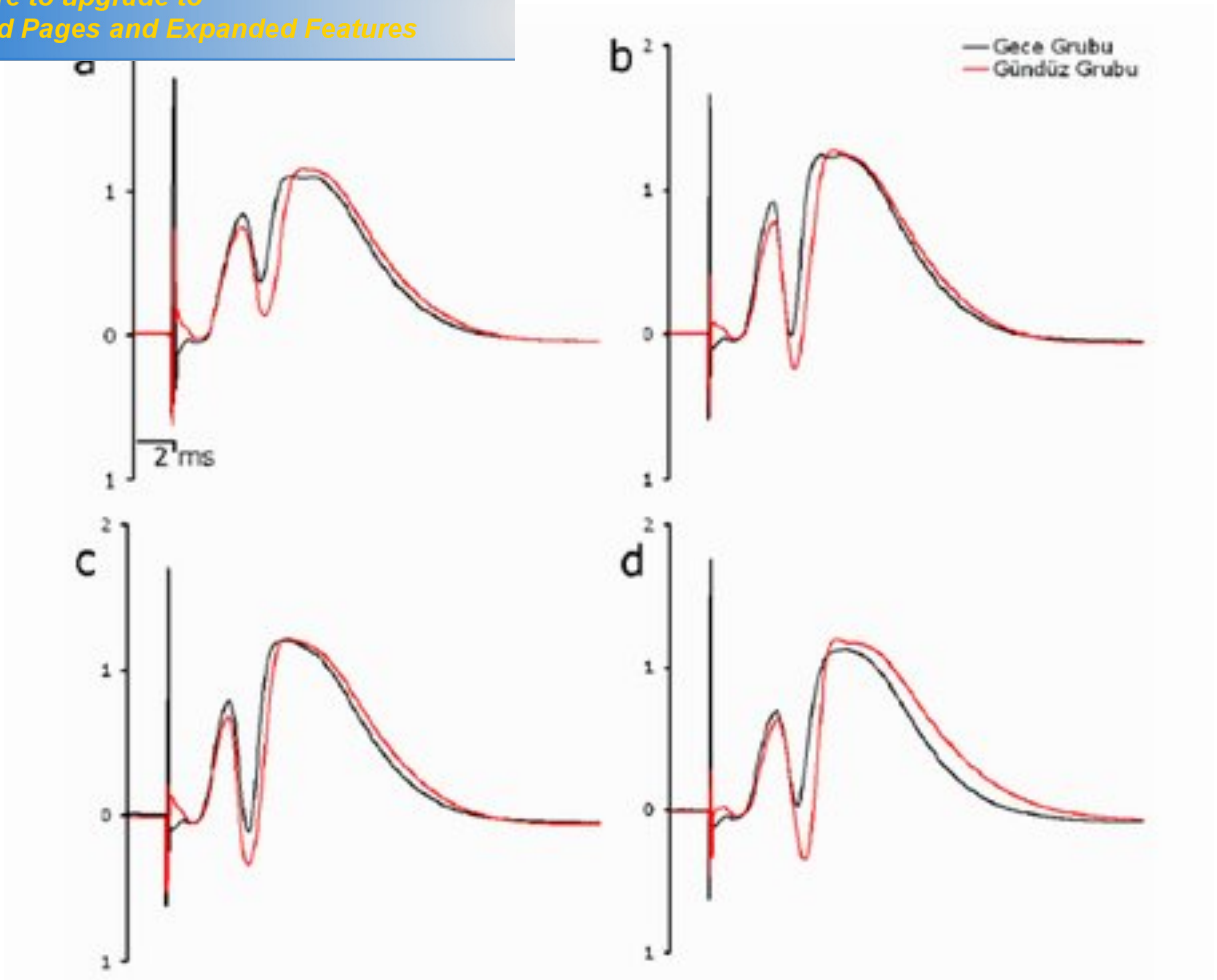
4.3. HFS

İstatistiksel değerlendirmeler için dört zaman penceresi seçilmiş ve ayrıca HFS deney protokolünde alınan yanıtların EPSP eğimi ve PS genlik değerlerinin bazeline'a göre yüzdelerinin ortalamaları verilmiştir.

4.3.1. Zaman Pencerelerine Göre A naliz

Gece ve gündüz gruplarının HFS protokolünün seçilen dört zaman penceresinde (baseline, PTP, UDE indüksiyonu ve idamesi) kaydedilen ortalama yanıtları Sekil 8'de istatistiksel değerlendirme sonuçları ise Tablo 2'de verilmiştir. Bulgularımız PTP, indüksiyom ve idame dönemlerinde baseline değerlere göre gece grubunda görülen güçlenmenin gündüz grubundan anlamlı derecede daha az olduğunu göstermektedir.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Şekil 8. Gece ve gündüz gruplarının dentat giruslarından elde edilen alan alan potansiyellerinin dört zaman penceresindeki oratalama traseleri. Baseline ñaò da, post tetanik güçlenme ñbò de, indüksiyon dönemi ñcò de, idame dönemi ñdò de gösterilmistir. Y ekseni mV.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ydedilen alan potansiyellerinin gece ve gündüz gruplarındaki ortalama değerleri.

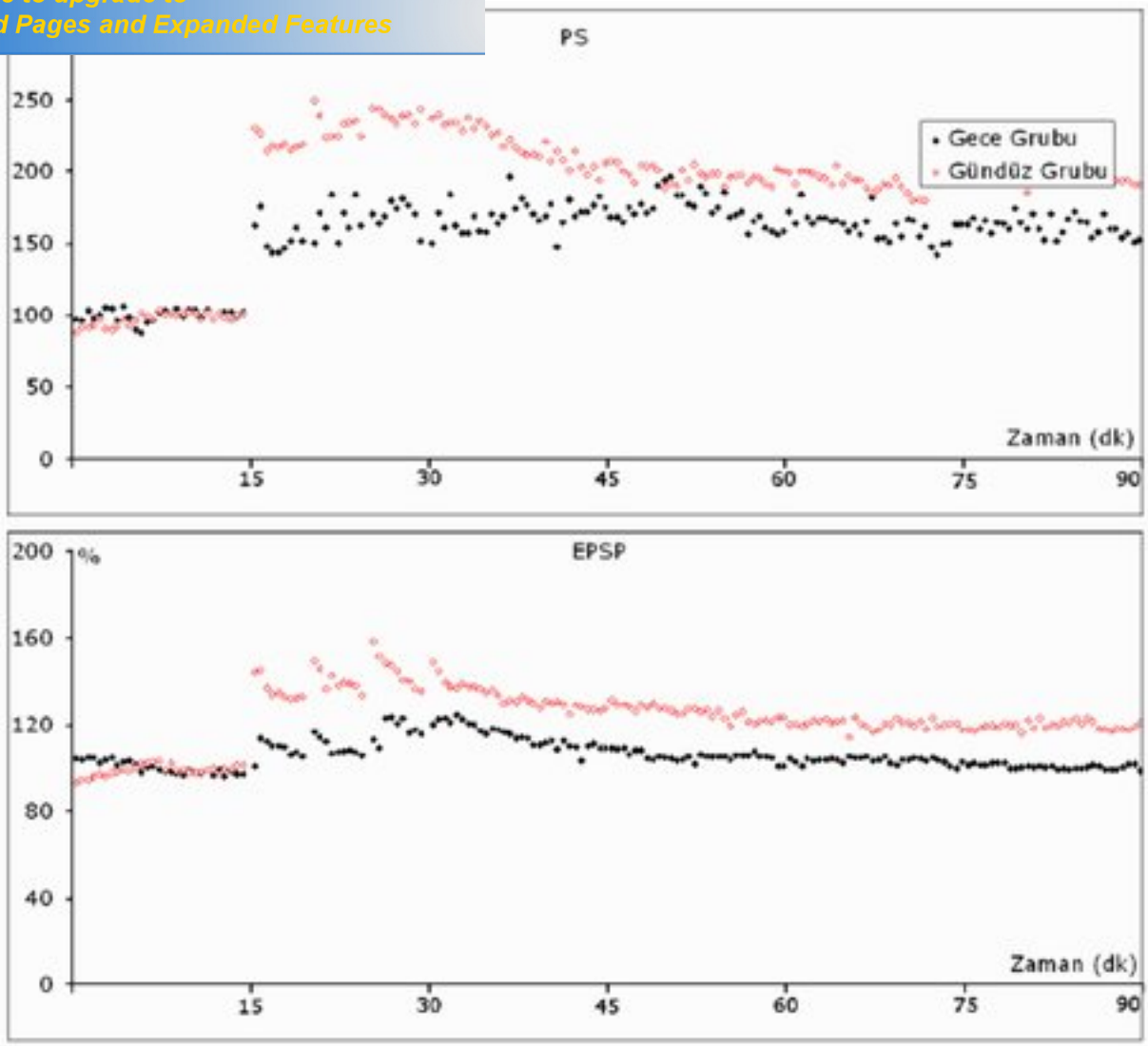
Dönem	Dayanak		PTP		İndüksiyon		İdame	
Zaman	0-15 dk		15-20 dk		30-35 dk		85-90dk	
Grup	Gündüz	Gece	Gündüz	Gece	Gündüz	Gece	Gündüz	Gece
Populasyon Spike genliği								
Ortalama	100,23	101,94	219,77	154,31	234,15	163,26	195,59	158,55
SS	6,17	5,53	58,11	59,25	62,97	68,87	47,10	45,37
P		0,068		0,000*		0,000*		0,000*
Eksitatör postsinaptik potansiyel eğimi								
	Gündüz	gece	gündüz	gece	gündüz	gece	gündüz	gece
Ortalama	99,39	98,18	136,58	108,68	139,62	120,99	119,54	100,44
SS	4,65	4,95	18,33	19,91	18,38	16,18	18,41	11,95
p		0,056		0,000*		0,000*		0,000*

*anlamlı farklılık. SS: standart sapma.

4.3.2. Tüm Trasenin İncelenmesi

Gece ve gündüz gruplarının HFS protokolü boyunca gösterdikleri yanıtların zamana bağlı değişimi Sekil 9'da verilmiştir.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Şekil 9. Gece ve gündüz gruplarının dentat giruslarından elde edilen alan potansiyellerinin EPSP eğim ve PS genliklerinin bazal değerlerine göre yüzde değişimleri.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonunda Gece ve gündüz grubu seçanlarının 0,1 mA -1,5 mA arasında değişken 8 ayrı uyarı siddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin, 1,5 mA siddeti dışında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermedikleri bulunmustur. Bu bulgular, her iki grupta da dentat girusta aferent uyarımla innerve edilen nöronların ve bunlardan esik değere ulasarak aksiyon potansiyeli oluşturan nöronların benzer elektrofizyolojik özelliklerde olduğunu göstermektedir. Gece ve gündüz grubu seçanlarının uyarı çifti aralığı 20 msn -160 msn arasında değişken 8 ayrı test uyaranına karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerindeki kolaylasma indeksinin (PPF) gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermedikleri bulunmustur. Bu bulgular, her iki grupta da dentat girusta aferent uyarımla innerve edilen nöronların, kısa intervaller ile uygulanan uyarı çiftlerinden ikincisine benzer kolaylasma gösterdiklerini ortaya koymustur.

Gece ve gündüz gruplarının HFS protokolünün seçilen dört zaman penceresinde (baseline, PTP, UDE indüksiyonu ve idamesi) kaydedilen ortalama yanıtlar PTP, indüksiyon ve idame dönemlerinde baseline değerlere göre gece grubunda görülen güçlenmenin gündüz grubundan anlamlı derecede daha az olduğunu göstermektedir. Dentat girus granüler hücre somalarından kayıtlanan alan potansiyellerinden EPSP bileseni aferent yolla uyarılan nöron grubunun PS bileseni ise membran potansiyeli bir esik değere yükselerek aksiyon potansiyeli oluşturabilen

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ğr (64). Bu nedenle her iki grupta da HFS protokolünden sonra
ve bunlardan esik değere kadar depolarize olarak aksiyon potansiyeli oluşturan nöron popülasyonunun arttığı ancak bu artışın gece grubunda anlamlı olarak daha düsük olduğunu düsünmekteyiz.

Geçmis yıllarda öğrenme, bellek ve öğrenilmis davranışların altında yatan hücresel ve moleküler süreçler ilgi odağı olmuslardır. Öğrenme ve uyku arasındaki muhtemel ilişki birçok araştırmanın konusu olmus ve uyku yoksunluğu protokollerinin öğrenme ve hipokampal fizyolojiyi olumsuz etkilediği gösterilmistir (65-69). Uyku ritminin düzenlenmesinde öneme sahip SCN'un öğrenme ve bellek ile olan ilişkisi ise nispeten az çalışılmıştır. Örneğin, davranışla ilgili çalışmalar bazı öğrenilmiş davranışların diürnal (70) ve sirkadyan modülasyon gösterdiğine dair kanıtlar ortaya koymustur (71). Birçok in vivo çalışmanın bulguları hipokampal eksitabilitenin de diurnal regülasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır (72). Örneğin Barnes ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada bir kör ratta sinaptik eksitabilite ritminin devam ettiğini göstermistir (1977). Ancak bu ritimlerde suprakiazmatik nükleusun rolü tam olarak açığa çıkarılamasa da hipokampüsdeki sinaptik plastisitenin günün değişik zaman dilimlerinde, değişiklikler gösterebileceği ileri sürülmüstür (51) Örneğin yüksek frekanslı uyarılma (1X100 Hz) sonrasında olusan PS genliğinin gece fazında gündüzden ortalama %70 daha büyük olduğunu bildirilmistir (73). Benzer olarak rat hipokampüsünde yapılan diğer bir in vivo çalışmada, bu diürnal ritmi kanıtlayacak sekilde geceleyin pik yapan UEG büyüklükleri saptanmıştır (74). Tersine, PS amplitüdünün ışık periyodunda, ratın karanlık periyodundaki PS amplitüdünden daha büyük olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (West ve Deadwyler, 1980). Bu çalışmaya göre PS genliği hayvanlar yavas dalga uykusu durumunda iken diğer durumlardakinden daha büyüktür (72). Diğer in vitro UEG çalışmalarında da rat ve hamsterlarda CA1 nöronlarında gündüz pik yapan PS-UEG'leri kaydedildi. Tüm bu çalışmalar UEG'nin bir ritmisite gösterdiğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır (75). Lin ve Yang da 22 fare üzerinde yaptıkları çalışmada 24 saatlik aydınlık/karanlık döngü değişikliklerinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine etkili olmadığını, ancak daha kısa döngülerin öğrenme ve bellek üzerine etkili olabileceğini gösterdi (76). UEG'de gece/gündüz farklılıkları bulmayan çalışmalar da vardır. Bu farklı sonuçlar, çalışmalarda farklı türlerin ve/veya farklı protokollerin kullanılmış olmasına bağlı olabilir. Diğer bazı çalışmalarda genlikteki diürnal değişikliklere ek olarak, gece ölçülen UEG'nin gün içinde ölçülen UEG'den daha stabil gözlemlendiğine dair bulgular elde edilmistir. Özellikle gece elde edilen EPSP'deki UEG düsüslerinin gündüz elde edilenlerle karsılastırıldığında daha düsük olduğu gösterilmistir (64). Kısaca, REM uyku yoksunluğunun da hipokampal kesitlerde UEG'nin devam fazı stabilizasyonunda dramatik azalmalara neden olduğu bildirilmistir (77). Birçok çalışmada UEG'de gözlemlenen sirkadiyen değişmeler birincil olarak genlik üzerine etkili bulunduysa da EPSP eğiminde diurnal değişmeler CA1 piramidal nöronlarında gözlenmiştir (64) CA1 hücre gövdelerinin, piramidal nöronların uyarılabilirliğini güçlü sekilde kontrol eden hipokampal devredeki aranöronlardan GABA aracılı güçlü uyarılar aldığı bilinir (78). EPSP eğimdeki diürnal varyasyon, belki de tamamiyle Glutamerjik sinaptik iletinin düzenlenmesinden çok, inhibisyon ve uyarılma oranındaki dengenin değişmesinin bir sonucu olabilir (79). Ek olarak Cauller ve arkadaşları 1985'de, in vivo kayıt yaparak EPSP büyüklüğünün gece pik yapmasına karşın, PS büyüklüğünün gündüz pik yaptığını bildirmistir (80).

Hipokampal uyarılabilirlilikdeki bu ritimler, beyin kesit preparatlarında da devam edebilir. Örneğin CA3 nöronlarında depolarizasyonla indüklenen uyarılabilirlilik ve yüksek voltajla aktive olan Kalsiyum akımlarının büyüklüğünün her ikisi de gün içinde bulunulan zamana göre değişiklik gösterir ve her iki olay da gece pik yapar (81). Çalışmamızda, gece ve gündüz grubu sıçanların uyarı çifti aralığı 20 msn -160 msn arasında değişken 8 ayrı test uyaranına karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerindeki kolaylasma indeksinin gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermedikleri bulunmustur. Bu bulgular, her iki grupta da dentat girusta aferent uyarımla innerve edilen nöronların, kısa intervaller ile uygulanan uyarı çiftlerinden ikincisine benzer kolaylasma gösterdiklerini ortaya koymustur. Uyarı Çifti Kolaylasmasında Kalsiyum akımının önemini bilinmektedir. Kalsiyum akımının gün içinde bulunulan zamana gore değişiklik göstermesi de, çalışmamızda gruplar arasında Uyarı çifti kolaylasmasi yönünden farklılığın görülmemesi, deneyleri günün aynı zamanında yapmamızla açıklanabilir. Chaudburry ve ark.'ları ritmik olarak melatonin salgılayan özel bir tür olan C57 sıçanlarında ve melatonin üretimine izin vermeyen bir mutasyonu tasıyan C57 sıçanlarında hipokampal kesitlerin postsinaptik CA1 piramidal hücrelerin dendritik (EPSP) ve somatik (PS) bölgelerindeki uyarılabilirliğin diürnal varyasyon gösterip göstermediğini araştırdı. Bu çalışmada istatistiksel farklılık melatonin üretmeyen C57 sıçanlarında PS genliğinde azalma seklinde gözlemlendi (64). Diğer bazı çalışmalarda da KO eğrilerinin C57 ile karsılastırıldığında melatonin salgılayan C3H sıçanlarında daha genis olduğunu gösterilmistir (82). Ritmik olarak Melatonin salgılayan C3H sıçanlarından kaydedilen PS-UEG yanıtlarında gözlenen diürnal ritmin endojen olduğu ve tahminen sirkadiyen bir doğasının olduğu düsünülmüstür. Çünkü bu çalışmada Karanlık/Karanlık döngüsünde tutulan sıçanlarda da gündüz/gece

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

aktivite ritimleri monitorize edilen sıçanlar subjektif gece veya
püs kesitleri çalışıldığında da PS-UEG yanıtlarının gece fazında gündüzden daha büyük olduğu görülmüştür. Karanlık/Karanlık döngüsünde tutulan sıçanlarda ritmin devam etmesi, PS-UEG'deki ritimden sorumlu olan güçlü bir endojen zamanlama sistemin bulunduğunu düşündürmektedir (64). Bizim çalışmamızda ise gece ve gündüz grubu sıçanların 0,1 mA'i 1,5 mA arasında değişken 8 ayrı uyarı siddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin, 1,5 mA siddeti dışında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermedikleri bulunmustur. Bu bulgular, çalışmada deneylerin günün aynı saatinde ve aydınlık fazında yapılmasından ve bununla ilgili ışığın faz sıfırlayıcı etkisinden kaynaklanmış olabilir. İdeal bir sirkadiyen ritim çalışmasında, birçok değişik zamanda ölçüm yapılmalı ve büyüklük değişikliklerindeki farklılıklar gösterilmelidir. Bir çalışmada Aydınlık/Karanlık siklusundaki sıçanlar döngünün aydınlık kısmında öldürümüs ve alınan hipokampüs kesitlerinde uyarılmış cevaplar gece kaydedilmiştir. Eğer izole hipokampüs kesitinde bazı osilatör özellikler varsa, kesitin hazırlanma zamanı, LTP'nin kayıt zamanına kadar önemli olmamalıdır. Ayrıca hipokampal kesitler gündüz hazırlanıp, kayıt gece yapılsa bile, potansiyalize uyarılmış cevaplar gece ve gündüz kaydedilenlere benzer bulunmustur. Gündüz öldürülüp gece kayıt alınan sıçanların PS-UEG'leri daha büyük ve zaman içinde gözlenen düsüslerin daha yavas olmasıyla gece grubunun değerlerine benzerlik göstermistir. Kontrol kesitleri ise geç gündüz döneminde kaydedildi ve bunların hala tipik gündüz büyüklük ve kinetiği ini sergilediği i bildirilmistir. Bu bulgular hipokampal kesitlerin, hazırlandığı zamanda donmus yapılar olmadığını, in vitro olarak da gündüzden geceye değişikliklerin devam ettiği ini düsündürmektedir (64). Melatonin salgılayan ve salgılamayan iki özel tür sıçanın kullanıldığı çalışmalar, melatoninin hipokampal ritimlerin devamından sorumlu sinyal olarak olası rolünü düsündürmektedir (83). Melatonin, ritmik sentezlenen zamansal bilgiyi ileten sirkadiyen sistemin sonuç molekülü olarak düsünülür. Melatonin etkilerini hipokampüs, subiculum ve entorinal korteks dahil olmak üzere sinir sistemi boyunca yerlesmiş yüksek afiniteli reseptörleri aracılığıyla gösterir (84-86) CA1 nöronlarındaki elektrofizyolojik çalışmalar melatonin'in spontan atesleme hızını artırdığını (86), GABA-A aracılı olayları ise inhibe ettiği ini göstermis (87) ve önceki çalışmalarda da hipokampal nöronlarda sinaptik plastisiteyi düzenleyebildiği i gösterilmistir (88). Bu nedenlerle UEG'deki ritimlerin Melatonin salgılanma ritmi tarafından düzenlenmesi güçlü bir olasılıktır. Bununla beraber Melatonin sekrete etmeyen C57 sıçanlarında da hala ritim devam etmesi Melatoninin UEG ve öğrenmedeki rolü hakkında detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu da göstermektedir. Melatonin belki hipokampal fizyoloji ve sinaptik plastisite için önemli bir düzenleyici olmakla beraber, gözlenen ritimlerden tek basına sorumlu olmayabilir. Hipokampal fonksiyonlardaki sirkadiyen ritimler direkt veya indirekt gün içinde düzeyi değişken birçok faktör tarafından düzenlenir. Örneğin sirkadiyen sistem hayvanlardaki aktivite düzeyinden etkilenir ve aktivite düzeyindeki değişiklikler hipokampal fizyolojiyi değiştirebilir. İn vivo bir çalışmada ratın aktif olduğu gece döneminde ölçülen UEG'nin, ratın uyuduğu veya uyanık fakat hareketsiz olduğu zamandakinden daha büyük olduğu gösterilmistir. Aracı makrolar kolinerjik aktivitenin bu olaydan sorumlu olabileceğini ileri sürmüslerdir (89). SKN ya da diğer beyin bölgelerindeki osilasyonların, hipokampal nöronların ritmisitesinde uzun süreli etkilerinin olması da mümkündür, fakat bunu açıklamak daha zordur. Bir çalışmada, sirkadiyen CLOCK genleri mPer1 ve mPer2 mRNA'larının ifadelenmesinin, gece pik yaptığı ve ritmisite gösterdiği i bulunmustur (90). Ayrıca in vivo bazı çalışmalarda hipokampüs dentat girusta adenozinin salgılanmasının (91) ve adenozin reseptörlerinin blokajının diürnal değişiklikler gösterdi (92) ve adenozin de hipokampal sinaptik iletiyi düzenlediği i bildirilmiştir (92). Kanda dolasan Kortizol düzeyleri güçlü bir diürnal ritme sahiptir. Kortizolün de hipokampal fizyoloji ve LTP üzerinde düzenleyici etkilerinin olduğuna dair bulgular bildirilmistir (93). Dana ve Martinez in vivo PS-UEG yanıtlarının kontrol hayvanlarında gece daha büyük ölçüldüğünü, fakat adrenalektomize hayvanlarda bu etkinin tersine döndüğünü gösterilmistir (73). Bazı çalışmalarda Melatonin uygulamasının UEG yanıtları üzerindeki etkisi çalışılmıştır. 100nm dozda Melatonin SC-CA1 sinapsında İKO ilişkisini ve UÇK gibi sinaptik uyarılmış cevapların büyüklüğünü değiştirmemiştir (74). 100pm dozda uygulandığında hipokampal kesitlerde CA1 bölgesindeki UEG indüksiyonunu bloke etmiştir (74). Bununla beraber aynı dozda melatonin SC-CA1 sinapsında güçlü bir HFS uyarımı (3X100 Hz) ile oluşturulan UEG büyüklüğünü artırmıştır (94). Chaudburry ve arkadaslarının yaptığı çalışmada ise güçlü HFS (3X100 Hz) uygulamasıı UEG'de bir değişiklik yapmamıştır (64). Melatonin'in bu farklı etkileri deney protokolündeki farklılıklara bağlı olabilir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu nokta dikkate alınmalıdır. CA1 nöronlarına olan sinaptik inputta Melatoninin etkisi uyarılmış potansiyellerin baslangıçta inhibe olup, takip eden bir süre sonunda artmasıyla bifazik olabilir (94). C57 ve C3H sıçanlarında hipokampüsde CA1 bölgesinde, Melatoninin UEG büyüklüğünü inhibe ettiği i ve etkinin yüksek konsantrasyonda belirgin olduğu; inhibisyon ise 1Nm kadar düsük konsantrasyonda uygulanınca bile ortaya çıktığı da bildirilmiştir (74).

Sonuç olarak, aydınlık / Karanlık döngüsündeki değişikliklerin hipokampal (dentat girus) nöronlarının elektriksel etkinliğine ve bazı elektrofizyolojik öğrenme modellerine (uyarı çifti kolaylasmasıı ve uzun erimli

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

çıkmada elde edilen bulgular ile ulaştığımız sonuçlar aşağıda

1) I/O ilişkisinde sadece 1,5 mA uyarı şiddetinde, PS genliğinde anlamlı bir fark bulunmustur. Gece grubunun ölçülen PS genliği 1,5 mA uyarı siddetinde ortalama 72,9 mV, gündüz grubunda ise 108,8 mV olarak saptanmıştır.
2) Uyarı Çifti Kolaylasmasına ilişkisinde, gece ve gündüz grubu sıçanların uyarı çifti aralığı 20 msn -160 msn arasında değişken test uyaranlarının ikincisine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğiminin kolaylasma göstermediği i, gece grubunda 60-160 ms uyarı çifti aralıklarında gündüz grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı biçimde düsük PS genliği oluşturduğu bulunmustur.
3) Gece ve gündüz gruplarının HFS protokolünün PTP döneminde gece grubunda görülen hem EPSP hem de PS güçlenmesinin gündüz grubundan anlamlı derecede daha az olduğu görülmüstür.
4) Gece ve gündüz gruplarının HFS protokolünün HFS indüksiyonu döneminde gece grubunda görülen hem EPSP hem de PS güçlenmesinin gündüz grubundan anlamlı derecede daha az olduğu görülmüstür.
5) Gece ve gündüz gruplarının HFS protokolünün HFS idamesi döneminde gece grubunda görülen hem EPSP hem de PS güçlenmesinin gündüz grubundan anlamlı derecede daha az olduğu görülmüstür.

6. KAYNAKLAR

1. Kullmann DM, Asztely F, Walker MC. *The role of mammalian ionotropic receptors in synaptic plasticity: LTP, LTD and epilepsy.* Cellular and Molecular Life Sciences 2000; 57: 1551-61.
2. Schulz P,Steimer T. *Neurobiology of Circadian Systems.* Cns Drugs 2009; 23: 3-13.
3. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Chazot G. *Melatonin: from the hormone to the drug?* Restorative Neurology and Neuroscience 1998; 12: 151-7.
4. Reiter RJ. *Potential biological consequences of excessive light exposure: Melatonin suppression, DNA damage, cancer and neurodegenerative diseases.* Neuroendocrinology Letters 2002; 23: 9-13.
5. Voss U. *Functions of sleep architecture and the concept of protective fields.* Reviews in the Neurosciences 2004; 15: 33-46.
6. Sanders SW, Moore JG. *Gastrointestinal Chronopharmacology - Physiology, Pharmacology and Therapeutic Implications.* Pharmacology & Therapeutics 1992; 54: 1-15.
7. Piccione G, Giudice E, Fazio F, Mortola JP. *The daily rhythm of body temperature, heart and respiratory rate in newborn dogs.* Journal of Comparative Physiology B-Biochemical Systemic and Environmental Physiology; 180: 895-904.
8. Zucconi GG, Carandente F, Menichini E, Belia S, Giuditta A. *Circadian-Rhythms of DNA Content in Brain and Kidney - Effects of Environmental Stimulation.* Chronobiologia 1988; 15: 195-204.
9. Haus E. *Chronobiology in the endocrine system.* Advanced Drug Delivery Reviews 2007; 59: 985-1014.
10. Ren J, Momose-Sato Y, Sato K, Greer JJ. *Rhythmic neuronal discharge in the medulla and spinal cord of fetal rats in the absence of synaptic transmission.* Journal of Neurophysiology 2006; 95: 527-34.
11. Martin KF. *Rhythms in Neurotransmitter Turnover - Focus on the Serotonergic System.* Pharmacology & Therapeutics 1991; 51: 421-9.
12. Gwinner E. *Circannual rhythms in birds.* Current Opinion in Neurobiology 2003; 13: 770-8.
13. Bellet MM,Sassone-Corsi P. *Mammalian circadian clock and metabolism - the epigenetic link.* Journal of Cell Science; 123: 3837-48.
14. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. *Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties.* Annual Review of Physiology; 72: 551-77.
15. Shibata S, Tahara Y, Hirao A. *The adjustment and manipulation of biologica lrhythms by light, nutrition, and abused drugs.* Advanced Drug Delivery Reviews; 62: 918-27.
16. Cermakian N,Boivin DB. *The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans.* Obesity Reviews 2009; 10: 25-36.
17. Lewy AJ. *Melatonin and human chronobiology.* Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 2007; 72: 623-36.
18. Hastings M. *The brain, circadian rhythms, and clock genes.* British Medical Journal 1998; 317: 1704-7.
19. Sharma B,Feinsilver S. *Circadian rhythm sleep disorders: An update.* Sleep and Biological Rhythms 2009; 7: 113-24.
20. Arendt J. *Pineal-Gland.* New Scientist 1985; 107: 57-.21. Arendt J,Skene DJ. *Melatonin as a chronobiotic.* Sleep Medicine Reviews 2005; 9: 25-39.
22. Cassone VM. *Effects of Melatonin on Vertebrate Circadian Systems.* Trends in Neurosciences 1990; 13: 457-64.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ulation of Circadian-Rhythms. Current Contents/Life Sciences
24. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. *LightSuppresses Melatonin Secretion in Humans.* Science 1980; 210: 1267-9.
25. Reiter RJ. *Pineal Melatonin - Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions.* Endocrine Reviews 1991; 12: 151-80.
26. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, MunozHoyos A. *Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology.* Life Sciences 1997; 60: 2255-71.
27. Chen LD, Tan DX, Reiter RJ, et al. *Invivo and Invitro Effects of the Pineal- land and Melatonin on [Ca2++Mg2+]-Dependent Atpase in Cardiac sarcolemma.* Journal of Pineal Research 1993; 14: 178-83.
28. Ersahin M, Sehirli O, Toklu HZ, et al. *Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension.* Journal of Pineal Research 2009; 47: 97-106.
29. Behan WMH, McDonald M, Darlington LG, Stone TW. *Oxidative stress as a mechanism for quinolinic acid-induced hippocampal damage: protection by melatonin and deprenyl.* British Journal of Pharmacology 1999; 128: 1754-
30. Uz T, Giusti P, Franceschini D, Kharlamov A, Manev H. *Protective effect of melatonin against hippocampal DNA damage induced by intraperitoneal administration of kainate to rats.* Neuroscience 1996; 73: 631-6.
31. Lipartiti M, Franceschini D, Zanoni R, et al., *Neuroprotective effects of melatonin*, in *Recent Advances in Tryptophan Research - Tryptophan and Serotonin Pathways*, G.A. Filippini, C.V.L. Costa, and A. Bertazzo, Eds.
1996. p. 315-21.
32. Post A, Holsboer F, Behl C. *Induction of NF-kappa B activity during haloperidol-induced oxidative toxicity in clonal hippocampal cells: Suppression of NF-kappa B and neuroprotection by antioxidants.* Journal of Neuroscience 1998; 18: 8236-46.
33. Reiter RJ, *Free-Radicals, Melatonin, and Cellular Antioxidative Defense- Mechanisms*, in *Pathophysiology of Immune-Neuroendocrine Communication Circuit*, D. Gupta, H.A. Wollmann, and P.G. FedorFreybergh, Eds. 1994. p.135-60.
34. Vlkolinsky R, Stolc S, Ross A. *Effect of stobadine, U-74389G, trolox and melatonin on resistance of rat hippocampal slices to oxidative stress.* Life Sciences 1999; 65: 1969-71.
35. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC. *Melatonin, Hydroxyl Radical-Mediated Oxidative Damage, and Aging - a Hypothesis.* Journal of Pineal Research 1993; 14: 151-68.
36. Morera AL,Abreu P. *Existence of melatonin in human platelets.* Journal of Pineal Research 2005; 39: 432-3.
37. Modai I, Malmgren R, Asberg M, Beving H. *Circadian-Rhythm of Serotonin Transport in Human-Platelets.* Psychopharmacology 1986; 88: 493-5.
38. Hill SM, Frasch T, Xiang SL, Yuan L, Duplessis T, Mao LL. *Molecular Mechanisms of Melatonin Anticancer Effects.* Integrative Cancer Therapies 2009; 8: 337-46.
39. Skaper SD, Ancona B, Facci L, Franceschini D, Giusti P. *Melatonin prevents the delayed death of hippocampal neurons induced by enhanced excitatory neurotransmission and the nitridergic pathway.* Faseb Journal 1998; 12: 725-
40. Southgate GS, Daya S, Potgieter B. *Melatonin plays a protective role in quinolinic acid-induced neurotoxicity in the rat hippocampus.* Journal of Chemical Neuroanatomy 1998; 14: 151-6.
41. Stankov B,Reiter RJ. *Melatonin Receptors - Current Status, Facts, and Hypotheses.* Life Sciences 1990; 46: 971-82.
42. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. *Melatonin receptors step into the light: Cloning and classification of subtypes.* Trends in Pharmacological Sciences 1996; 17: 100-2.
43. Guyton A. C.,J.E. H, *Medical Physiology*, in *Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmalar - Limbik Sistem ve Hipotalamus*, H. Çavusoglu, Editor. 1987, Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti: Istanbul. p. 980-1.
44. Carpenter MB,Sutin J, *Human neuroanatomy*. 1983: Baltimore : Williams & Wilkins, 1996.
45. Ahmed OJ,Mehta MR. *The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory.* Trends in Neurosciences 2009; 32: 329-38.
46. O'Mara S. *The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us.* Journal of Anatomy 2005; 207: 271-82.
47. Insausti R, Cebada-Sanchez S, Marcos P, *Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation Introduction*, in *Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation*. p. 120.
48. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, et al. *Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory.* Journal of Anatomy 2005; 207: 35-66.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Papez Circuit - Absence of Hippocampal Influence on Cingulate earch 1983; 259: 229-36.
50. Guyton A. C.,J.E. H, *Medical Physiology*, in *Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus*, H. Çavusoglu, Editor. 1996, Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti: Istanbul. p. 737-8.
51. W. GF, *Review of Medical Physiology*. 1995, Appleteon- Lange: USA.
52. Robertson LT. *Memory and the brain.* Journal of Dental Education 2002; 66: 30-42.
53. Hebb DO. *Cognition and Consciousness in Nonhuman Species - Comment.* Behavioral and Brain Sciences 1978; 1: 577-.
54. Medvedev NI, Popov VI, Arellano JJR, et al. *The N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Cpp Alters Synapse and Spine Structure and Impairs Long-Term Potentiation and Long-Term Depression Induced Morphological Plasticity in Dentate Gyrus of the Awake Rat.* Neuroscience; 165: 1170-81.
55. Legatt AD, Arezzo J, Vaughan HG. *Averaged Multiple Unit-Activity as an Estimate of Phasic Changes in Local Neuronal-Activity - Effects of Volume- Conducted Potentials.* Journal of Neuroscience Methods 1980; 2: 203-17.
56. Juergens E, Guettler A, Eckhorn R. *Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical- and EEG-potentials, but not in human EEG.* Experimental Brain Research 1999; 129: 247-59.
57. Kamondi A, Acsady L, Wang XJ, Buzsaki G. *Theta oscillation in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo.* European Journal of Neuroscience 1998; 10: 5623.
58. Kamondi A, Acsady L, Wang XJ, Buzsaki G. *Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials.* Hippocampus 1998; 8: 244-61.
59. Thomson AM. *Facilitation, augmentation and potentiation at central synapses.* Trends in Neurosciences 2000; 23: 305-12.
60. Shyu BC,Vogt BA. *Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamicanterior cingulate pathway.* Molecular Pain 2009; 5.
61. Bliss TV,Lomo T. *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path.* Journal of Physiology 1973; 232: 231-56.
62. Daoudal G,Debanne D. *Long-term plasticity of intrinsic excitability: Learning rules and mechanisms.* Learning & Memory 2003; 10: 456-65.
63. Kandel ER,Schwartz JH. *Molecular-Biology of Learning - Modulation of Transmitter Release.* Science 1982; 218: 433-43.
64. Chaudhury D, Wang LM, Colwell CS. *Circadian regulation of hippocampal long-term potentiation.* Journal of Biological Rhythms 2005; 20: 225-36.
65. Maquet P. *The role of sleep in learning and memory.* Science 2001; 294: 1048-52.
66. Siegel JM. *The REM sleep - Memory consolidation hypothesis.* Science 2001; 294: 1058-63.
67. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. *Sleep, learning, and dreams: Off-line memory reprocessing.* Science 2001; 294: 1052-7.
68. Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R. *Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation.* Nature 2003; 425: 616- 20.
69. Campbell IG, Guinan MJ, Horowitz JM. *Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices.* Journal of Neurophysiology 2002; 88: 1073-6.
70. Valentinuzzi VS, Menna-Barreto L, Xavier GE. *Effect of circadian phase on performance of rats in the Morris water maze task.* Journal of Biological Rhythms 2004; 19: 312-24.
71. Fernandez RI, Lyons LC, Levenson J, Khabour O, Eskin A. *Circadian modulation of long-term sensitization in Aplysia.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003; 100: 14415-20.
72. West MO,Deadwyler SA. *Circadian Modulation of Granule Cell Response to Perforant Path Synaptic Input in the Rat.* Neuroscience 1980; 5: 1597-602.
73. Dana RC,Martinez JL. *Effect of Adrenalectomy on the Circadian-Rhythm of Ltp.* Brain Research 1984; 308: 392-5.
74. Wang LM, Suthana NA, Chaudhury D, Weaver DR, Colwell CS. *Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation.* European Journal of Neuroscience 2005; 22: 2231-7.
75. Harris KM,Teyler TJ. *Age-Differences in a Circadian Influence on Hippocampal Ltp.* Brain Research 1983; 261: 69-73.
76. Jiang Z, Liu YY, Wan CM, et al. *Different light-dark cycles affect growth rate and food intake of mice.* Biological Rhythm Research 2006; 37: 11-9.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

EM sleep deprivation-induced deficits in the latency-to-peak tentiation within the CA1 region of the hippocampus. Brain Research 2003; 973: 293-7.
78. Freund TF,Buzsaki G. *Interneurons of the hippocampus.* Hippocampus 1996; 6: 347-470.
79. Marder CP,Buonomano DV. *Differential effects of short- and long-term potentiation on cell firing in the CA1 region of the hippocampus.* Journal of Neuroscience 2003; 23: 112-21.
80. Cauller LJ, Boulos Z, Goddard GV. *Circadian-Rhythms in Hippocampal Responsiveness to Perforant Path Stimulation and Their Relation to Behavioral State.* Brain Research 1985; 329: 117-30.
81. Kole MHP, Koolhaas JM, Luiten PGM, Fuchs E. *High-voltage-activated Ca2+ currents and the excitability of pyramidal neurons in the hippocampa CA3 subfield in rats depend on corticosterone and time of day.* Neuroscience Letters 2001; 307: 53-6.
82. Bampton ETW, Gray RA, Large CH. *Electrophysiological characterization of the dentate gyrus in five inbred strains of mouse.* Brain Research 1999;841: 123-34.
83. Ebihara S, Marks T, Hudson DJ, Menaker M. *Genetic-Control of Melatonin Synthesis in the Pineal-Gland of the Mouse.* Science 1986; 231: 491-3.
84. Weaver DR, Rivkees SA, Reppert SM. *Localization and Characterization of Melatonin Receptors in Rodent Brain by Invitro Autoradiography.* Journal of Neuroscience 1989; 9: 2581-90.
85. Siuciak JA, Fang JM, Dubocovich ML. *Autoradiographic Localization of 2-[I-125]Iodomelatonin Binding-Sites in the Brains of C3h-Hen and C57bl/6j Strains of Mice.* European Journal of Pharmacology 1990; 180: 387-90.
86. Musshoff U, Riewenherm D, Berger E, Fauteck JD, Speckmann EJ. *Melatonin receptors in rat hippocampus: Molecular and functional investigations.* Hippocampus 2002; 12: 165-73.
87. Wan Q, Man HY, Liu F, et al. *Differential modulation of GABA(A) receptor function by Mel(1a) and Mel(1b) receptors.* Nature Neuroscience 1999; 2:401-3.
88. Collins DR,Davies SN. *Melatonin blocks the induction of long-term potentiation in an N-methyl-D-aspartate independent manner.* Brain Research 1997; 767: 162-5.
89. Leung LS, Shen BX, Rajakumar N, Ma JY. *Cholinergic activity enhances hippocampal long-term potentiation in CA1 during walking in rats.* Journal of Neuroscience 2003; 23: 9297-304.
90. Wakamatsu H, Yoshinobu Y, Aida R, Moriya T, Akiyama M, Shibata S. *Restricted-feeding-induced anticipatory activity rhythm is associated with a phase-shift of the expression of mPer1 and mPer2 mRNA in the cerebral cortex and hippocampus but not in the suprachiasmatic nucleus of mice.* European Journal of Neuroscience 2001; 13: 1190-6.
91. Huston JP, Haas HL, Boix F, et al. *Extracellular adenosine levels in neostriatum and hippocampus during rest and activity periods of rats.* Neuroscience 1996; 73: 99-107.
92. Liu DKC, Horner RL, Wojtowicz JM. *Time of day determines modulation of synaptic transmission by adenosine in the rat hippocampal slices.* Neuroscience Letters 2000; 282: 200-2.
93. Lupien SJ,McEwen BS. *The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies.* Brain Research Reviews 1997; 24: 1-27.
94. Wieraszko A, Hogan MV, El-Sherif Y, Tesoriero J, Raja H. *The influence of melatonin on the hippocampal glutamergic system.* Journal of Neurochemistry 2002; 81: 27-28.