

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

**HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARIN YAVRULARINDA UZAMSAL
ÖĞRENME VE BELLEK PERFORMANSININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Burak TAN**

**Danışmanlar
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU
Prof. Dr. Cem SÜER**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2015
KAYSERİ**

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

**HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARIN YAVRULARINDA UZAMSAL
ÖĞRENME VE BELLEK PERFORMANSININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Burak TAN**

**Danışmanlar
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU
Prof. Dr. Cem SÜER**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından TYL-2014-5377 kodlu proje ile
desteklenmiştir.**

**Ağustos 2015
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Adı-Soyadı: Burak TAN

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Hipertiroidili Sıçanların Yavrularında Uzamsal Öğrenme ve Bellek Performansının Değerlendirilmesi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Burak TAN

Danışmanlar

Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

Prof. Dr. Cem SÜER

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU ve **Prof. Dr. Cem Süer** danışmanlığında **Burak TAN** tarafından hazırlanan “**Hipertiroidili Sıçanların Yavrularında Uzamsal Öğrenme ve Bellek Performansının Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... /.../ 2015

JÜRİ

İmza

Danışman : **Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU (Fizyoloji Anabilim Dalı)**

2. Danışman : **Prof. Dr. Cem SÜER (Fizyoloji Anabilim Dalı)**

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

Üye : **Yrd. Doç. Dr. Leyla DURMUŞ**
(Mersin üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)

ONAY

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

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

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

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

Bilimsel ve manevi desteği ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgi, destek, hoşgörü, sabır ve emeğini esirgemeyen, çok değerli hocam ve ikinci danışmanım Sayın Prof. Dr. Cem SÜER'e, yardımını ve desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşım Soner Bitiktaş'a, Şehrazat Kavraal'a, Kalender Özdoğan'a, Umut Bakkaloğlu'na, Ercan Babur'a ve tüm asistan arkadaşlarıma, yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ, Prof. Dr. Nurcan DURSUN, Prof. Dr. Nazan DOLU ve Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e ve bütün hayatım boyunca bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

HİPERTİROİDİLİ SIÇANLARIN YAVRULARINDA UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Burak TAN

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2015

Danışmanlar: Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

Prof. Dr. Cem SÜER

ÖZET

Tiroit hormonları gebelik ve emzirme döneminde beyin gelişimi üzerinde önemli rol oynar. Tiroit hormon fazlalığı beyin gelişimi ve fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere sebep olur. Bu etkiler, hipokampusun rol aldığı öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerdeki bozulmalar ve nörolojik bozukluklar şeklindedir. Deneysel çalışmalar, yetişkin dönemde tiroit hormonlarının az ya da çok salgılanmasının uzamsal öğrenme ve bellek performansını etkilediğini göstermektedir. Ancak hipertiroidili gebe hayvandan doğan yavrulardaki öğrenme ve bellek performansı konusundaki çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı gebelik ve emzirme döneminde oluşturulan hipertiroidili hayvan modelinde uzamsal öğrenme ve bellek performansındaki bozuklukları ve bunların altında yatan temel mekanizmayı açıklayabilmektir.

Çalışma, hipertiroidi oluşturulduktan sonra gebe bırakılan sıçanlardan doğan yavrular (MHY, n=24), emzirme döneminde hipertiroidi oluşturulan annelerin yavruları (EDHAY, n=24), genç erişkin hipertiroidili (GEH, n=24) 2 aylık sıçanlar ve kontrol (K, n=24) grubu olmak üzere dört grup oluşturularak *Wistar albino* erkek sıçanlar ile gerçekleştirildi. Hipertiroidi oluşturulacak sıçanlara 21 gün boyunca 0,2 mg/kg/gün dozda olacak şekilde L-Tiroksin çözeltisi uygulandı. Gruplardaki sıçanlar uzamsal öğrenme ve bellek performansı (n=16), Uzun dönemli güçlenme (UDG) yanıtları (n=8) için kendi içlerinde belirlenen sayılarda rastgele gruplara ayrılarak çalışıldı. Uzamsal öğrenme ve bellek performansı Morris su tankı kullanılarak değerlendirildi. UDG yanıtları dentat girus bölgesinden kaydedildi. Plazma serbest T4 seviyeleri ticari ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

Çalışma sonunda MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda, K grubu sıçanlara göre öğrenme performanslarının bozulduğu, bellek performansının etkilenmediği, UDG yanıtlarının MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda K grubuna göre anlamlı derecede bozulduğu belirlendi. Plazma serbest T4 seviyelerinin MHY ve EDHAY grubu sıçanlarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

Çalışma bulguları değerlendirildiğinde; gebelik ve emzirme döneminde L-Tiroksin uygulanan sıçanların yavrularında hipertiroidi olduğu ve hipertiroidizmin uzamsal öğrenme performansını bozduğu, bu bozulmanın sinaptik plastisitedeki bozulmadan kaynaklandığı kanısına varılmıştır. Bu bulguların hipertiroidili hastalardaki bilişsel ve nörolojik bozuklukların nedenine ışık tutucu yönde literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Uzun Dönemli Güçlenme, Hipokampus, Sinaptik Plastisite

EVALUATION OF SPATIAL LEARNING AND MEMORY PERFORMANCE IN OFFSPRING OF RATS WITH HYPERTHYROIDISM

Burak TAN

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis, August 2015

Supervisors: Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

Prof.Dr. Cem SÜER

ABSTRACT

Thyroid hormones play an important role in the period of prenatal and perinatal brain development. Thyroid hormone excess causes negative effects on brain development and function. These effects are as deterioration in cognitive processes that hippocampus starring such as learning and memory and neurological disorders. Experimental studies suggest that more or less secretion of thyroid hormones during adulthood affect spatial learning and memory performance. But, studies are limited on learning and memory performance in the offspring of pregnant hyperthyroid.animals The purpose of this study is to explain impairments in spatial learning and memory performance and the basic mechanism underlying these impairments on prenatal and perinatal onset hyperthyroidism in animal models.

This study was performed with Wistar Albino male rats by creating four groups consists of: the offsprings of maternal hyperthyroidism (OMH, n=24), offsprings of mothers created hyperthyroidism during lactation (OML, n=24), hyperthyroid 2-month-old rats (H, n=24) and control group (C, n=24). The rats in will be created hyperthyroidism were applied 0,2 mg/kg/day dose of L-thyroxine solution during 21 days. Rats in each groups were studied randomly divided groups of determined number spatial learning and memory performance (n=16), Long term potentiation (LTP) responses (n=8). The spatial learning and the memory performance were measured using Morris water maze. The responses of LTP were recorded from region of dentate gyrus. Plasma free T4 levels were measured using a commercial ELISA kit.

In the OMH, OML and H rats according to C group were seen impairment of learning performance but memory performance was not affected according to control group. In the OMH, OML and H rats according to C group LTP responses were found that significantly impaired. Serum free T4 levels in the offspring of hyperthyroid rats were found significantly higher than control group.

The study findings are hyperthyroidism occurred in the offsprings of L-thyroxine treated rats in the prenatal and perinatal period and hyperthyroidism impaired spatial learning performance it was concluded, this impairment caused by the impairment of the synaptic plasticity. These findings are expected to contribute to the literature to illuminate the causes of cognitive and neurological disorders in hyperthyroid patients.

Key Words: Hyperthyroidism, long term strength, hippocampus, synaptic plasticity

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÖĞRENME VE BELLEK	3
2.1.1. Öğrenme.....	3
2.1.1.1. Öğrenme Tipleri	3
2.1.2. Bellek	5
2.1.2.1. Belleğin Sınıflandırılması	6
2.1.2.2. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunda Rol Alan Nöromediyatör Sistemler	8
2.1.3. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	10
2.1.3.1. T-Maze Testi.....	10
2.1.3.2. Yükseltilmiş Plus Maze Testi	11
2.1.3.3. Ayak Şoku Duyusal Testi	11
2.1.3.4. Dört Levha Testi	12
2.1.3.5. Merdiven Testi	12
2.1.3.6. Pasif Kaçınma Testi.....	12
2.1.3.7. Morris Su Tankı Testi.....	12
2.2. HİPOKAMPÜS	13
2.2.1. Hipokampusün Anatomisi	14
2.2.5. Hipokampusün Fizyolojisi	15
2.2.6. Hipokampüste Bilgi Akışı.....	16
2.2.7. Öğrenme ve Bellekte Hipokampusün Rolü	17

2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE.....	18
2.3.1. Nöronal Plastisite ve Hebb Kuramı.....	20
2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME	20
2.4.1. Uzun Dönemli Güçlenmenin Evreleri	22
2.4.2. Uzun Dönemli Güçlenmenin Moleküler Temeli.....	22
2.4.3. Uzun Dönemli Güçlenmenin Gözlendiği Beyin Bölgeleri	25
2.4.4. Dentat Girusta Uzun Dönemli Güçlenme	25
2.4.5. Eksitator Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon.....	26
2.4.6. Uzun Dönemli Güçlenmenin Öğrenme ve Bellek İle İlişkisi	26
2.5. TİROİT BEZİ VE TİROİT BEZİ HORMONLARI.....	27
2.5.1. Tiroit Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması.....	28
2.5.2. Tiroit Hormonlarının Kanda Taşınmaları	29
2.5.3. Tiroit Hormonlarının Genel Etkileri.....	29
2.5.4. Tiroit Hormonlarının Hipokampal Sinaptik Plastisiteye Etkisi	30
2.5.5. Tiroit Hormon Reseptörleri.....	31
2.5.6. Tiroit Fonksiyon Bozukluklarının Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi.....	31
2.5.7. Tiroit Hormonlarının Etki Mekanizması	32
2.5.7.1. Tiroit Hormonlarının Genomik Etkilerinin Mekanizması.....	32
2.5.7.2. Tiroit Hormonlarının Non-genomik Etkilerinin Mekanizması.....	32
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1.DENEY HAYVANLARI ve GRUPLANDIRMA	35
3.2. HİPERTİROİDİ OLUŞTURMA ve PLAZMA T4 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ	36
3.3. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYITLARININ ALINMASI	37
3.4. MORRİS SU TANKI TESTİ UYGULAMASI	39
3.5. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK.....	40
4. BULGULAR	42
4.1. TİROİT HORMON DEĞERLERİ	42
4.2. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI	43

4.2.1. Farklı Uyaran Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değerleri ve EPSP Değişimi İçin Eğim Değerleri	43
4.2.2. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları	46
4.3. MORRİS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI.....	53
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	59
6.KAYNAKLAR	64
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

5-HT	Serotonin
PKC	Protein kinaz-C
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
PKA	Protein kinaz-A
CER	Caerulein
GABA	Gama aminobütirik asit
NE	Norepinefrin
NMDA	N-metil D-aspartat
SUB	Subikulum
GS1	Geçiş süresi 1
GS2	Geçiş süresi 2
MST	Morris Su Tankı
EC	Entorinal korteks
DG	Dentat girus
MPY	Mediyal perforan yolak
LPY	Lateral perforan yolak
MSS	Merkezi sinir sistemi
UDG	Uzun Dönemli Güçlenme
UDB	Uzun dönemli baskılanma
DSI	İnhibisyonun baskılanması ile indüklenen depolarizasyon
DSE	Eksitasyonun baskılanması ile indüklenen depolarizasyon
AP	Aksiyon potansiyeli
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionate
AA	Araşidonik asit
NO	Nitrik oksit

K⁺	Potasyum
mGluRs	Metabotropik glutamat reseptörlerin
CaMKII	Ca ²⁺ / CaM-bağımlı protein kinaz II
PKC	protein kinaz C
MAPK	Mitojenle-aktive olan protein kinaz
CREB	cAMP-yanıt element-bağlayan
BDNF	Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör
TrkB	Tirozin-ilişkili kinaz B
TBS	Teta burst stimülasyon
APV	2-amino-5- fosfonopentanoik asit
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
I⁻	İyodide
MIT	Monoiyodotironin
DIT	Diiyodotironin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA	Tiroksin bağlayıcı prealbumin
PTU	Propiltiourasil
TRE	Tiroit yanıt elemanı
PLC	Fosfolipaz C
PLD	Fosfolipaz D
GPCR	G proteini-ile eşleşen membran reseptörü
SMRT	Tiroit reseptörlerinin ko-repressörü
NCoR	Nükleer reseptör ko-represörü
RXR	Retinoid X reseptör
STAT1	Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü 1

STAT3	Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü 3
HGS	Hipertiroidili gebe sıçan
HEA	Hipertiroidili emziren anne
MHY	Maternal Hipertiroidili Yavru
EDHAY	Emzirme döneminde hipertiroidi oluşturulan annelerin yavruları
GEH	Gen erişkin hipertiroidili
K	Kontrol
AP	Anterior - Posterior
ML	Medial - Lateral
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
PS	Populasyon spike
I/O	Input – Output
YFU	Yüksek frekanslı uyarı
SDS	Sodyum dodesülfat
TBST	Tris-hidro klorür borik asit sodyum dodesülfat twin-20

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 4.1. K, MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin değerleri (mV)	44
Tablo 4.2. K, MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP değişimlerinin eğim (mV/ms) değerleri.....	45
Tablo 4.3. K, MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda indüksiyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliği ve EPSP eğimi ortalama değerleri	46
Şekil 2.1. Hipokampal trisinaptik döngü şeması..	15
Şekil 2.2. Uzun dönemli güçlenme moleküler temeli şematik görünümü	23
Şekil 2.3. UDG ile ilişkili olan post-sinaptik moleküler mekanizmaların şematik sunumu	24
Şekil 2.4. Hipokampüste Uzun Dönemli Güçlenme kaydı sırasında elektrotların yerleşimi.....	26
Şekil 2.5. Tiroit bezinin genel görünümü	27
Şekil 2.6. Tiroit hormonlarının kimyasal yapısı	28
Şekil 2.7. Tiroit hormonlarının sentezi	28
Şekil 3.1. Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite kaydı.....	38
Şekil 3.2. UDG kaydı deney protokolü şeması.....	39
Şekil 4.1. Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarındaki Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerlerinin değişimleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....	43
Şekil 4.2. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....	47
Şekil 4.3. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki ortalama PS genliği değerleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular,	

EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar..	48
Şekil 4.4. Populasyon Spike genlik değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait PS genliklerinin ortalamaları (her bir grup için n=8-9). 0 anı ilk YFU (100 Hz, 1sn) verildiği an. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar..	49
Şekil 4.5. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının indüksiyon dönemlerindeki ortalama EPSP eğimi değerleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....	50
Şekil 4.6. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....	51
Şekil 4.7. Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait EPSP eğimlerinin deney süreçlerinin ortalamaları (her bir grup için n=8-9). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.	52
Şekil 4.8. Gruplar için öğrenme periyodundaki her bir günde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....	53
Şekil 4.9. Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....	54
Şekil 4.10. Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar..	55

- Şekil 4.11.** Gruplar için öğrenme periyodundaki periferde yüzme oranlarının değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....56
- Şekil 4.12.** Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklık (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....57
- Şekli 4.13.** Gruplar için öğrenmeyi test etme (probe) periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değerleri (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.....58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroit hormonları vücutta metabolizmayı hızlandırıcı yönde önemli rol oynarlar. Hücre farklılaşması, gelişmesi ve olgunlaşması gibi olaylarda da kritik etkilere sahiptirler.

Merkezi sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonları üzerinde de etkilerinin olduğu bilinmektedir. Gelişimsel yetişkin dönemdeki hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroit hormon seviyesi bozukluklarında, beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu değişikliklerin, hipokampusun önemli rol oynadığı öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerde bozulmalara ve nörolojik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Hipotiroidili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, tiroit hormon eksikliğinin dikkat, öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonları etkilediği ve depresyona eğilimi artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu gelişimsel dönemde oluşturulan deneysel hipotiroidili sıçan modeli çalışmalarının sonuçları ile de desteklenmiştir.

Hipertiroidinin de bilişsel işlevleri bozduğu yönünde çalışmalar bulunmakla birlikte kısıtlı sayıdadır. Örneğin, yetişkin dönemde sıçanlarda oluşturulan deneysel hipertiroidinin, Morris su tankı testinde uzamsal öğrenme performansını ve ayrıca bunun hücresel temelini oluşturan uzun dönemli güçlenme (UDG) yanıtlarını bozduğu bildirilmiştir. Ancak; prenatal ve perinatal dönemdeki hipertiroidinin yavrulardaki öğrenme ve bellek performansına olan etkileri daha az çalışılmıştır.

Gebelik ve emzirme dönemindeki hipertiroidinin etkilerinin daha az çalışılmış olması nedeniyle bu çalışmada 21 gün boyunca İp L-Tiroksin uygulanarak hipertiroidi oluşturulduktan sonra gebe bırakılan sıçanların ve emzirme döneminde L-Tiroksin uygulanan sıçanların yavrularında, öğrenme ve bellek performansı değişiklikleri

araştırılarak değişikliğin mekanizmasına açıklık getirilmesi ve literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖĞRENME VE BELLEK

2.1.1. Öğrenme

Öğrenme ve bellek iki farklı bilişsel işlevdir. Öğrenme genellikle deneyimler sayesinde yeni bilgi ya da beceri edinme işlevi olarak tanımlanırken, bellek daha önce öğrenilen bilginin depolanıp geri çağırılması işlevi olarak tanımlanır (2). Öğrenme bireyin çevresinden gelen dış uyarılar ile nöronlardaki kimyasal, elektriksel ve yapısal değişiklikler sonucunda oluşan yeni sinaptik bağlar ile gerçekleştirilir. Oluşan nöronlar arası bağlar ile gerçekleşen öğrenme tekrarlar ve deneyimler ile kuvvetlenir ve bellek, sinirsel aktivite sonucunda nöronlar arasında sinaptik ileti kapasitesinde meydana gelen güçlenmeden kaynaklanır (3). Bir organizmanın deneyimlerle bilgi ve beceri edinme; bilgiyi kodlama, depolama ve geri çağırma şeklindeki öğrenme yeteneği, adapte olmak ve hayatta kalmak açısından önem taşır.

Literatürde farklı öğrenme tipleri tanımlanmaktadır. Öğrenme tipleri için en sık kullanılan sınıflandırma (4-8) aşağıda sunulmuştur.

2.1.1.1. Öğrenme Tipleri

1- Asosiyatif öğrenme

- a. Şartlı refleks
- b. Operan şartlandırma

2- Non-asosiyatif öğrenme

- a. Habitüasyon (alışma)

b. Sensitizasyon (duyarlılaşma)

3- Refleksif Öğrenme

1- Asosiyatif Öğrenme

Bu tip öğrenmede canlı, bir uyarıcı ile başka bir uyarıcı arasında ilişki kurarak öğrenir. Asosiyatif öğrenmenin şartlı refleks ve operan şartlandırma olarak tanımlanan tipleri aşağıda açıklanmıştır.

a- Şartlı refleks (klasik koşullanma): Asosiyatif öğrenmenin en klasik örneğidir. Tek başına cevap oluşturmeyen (şartlı) bir uyarıcının cevap oluşturan (şartsız) başka bir uyarıcıyla tekrarlayıcı bir şekilde verilmesi durumunda bir süre sonra tek başına verildiğinde cevap oluşturmaktadır. Başka bir ifade ile organizmanın bir tip uyarıcıyı diğeriyle eşleştirmeyi öğrenmesidir. Klasik koşullanmada şartlı ve şartsız uyarıcı arasındaki zaman önemlidir. Bu süre ortalama 0.5 saniye olmalıdır ve şartlı uyarıcı mutlaka şartsız uyarıcıdan önce gelmelidir (5). Bu tip öğrenme ilk olarak Rus fizyolog ve psikolog Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır. Pavlov şartlı refleks deneyinde tekrarlayan uygulamalar şeklinde önce zil çalınması ardından et verilmesi ile salya salgılanmasına şartlandırılmış bir köpekte belirli sayıdaki tekrardan sonra sadece zil sesinin de salya salgılanmasını uyardığını göstermiştir. Besinin ağza alınması salyanın salgılanması için fizyolojik bir uyarıcıdır. Bir süre sonra sadece zil sesinin duyulmasının salya salgılanmasını uyarması koşullu bir refleksdir ve bu tip öğrenme işlevinde serebral korteks devrededir (6).

b- Operan şartlandırma (enstrümental koşullanma): Bir ödül ya da bir ceza karşılığında bazı görevlerin yerine getirilmesinin öğrenilmesidir. Klasik şartlanmada iki farklı uyarıcı arasındaki ilişki öğrenilirken, burada davranış ve onun karşılığı arasındaki ilişki öğrenilir. Davranış ve karşılığı arasındaki zaman önemlidir (7). Davranış karşılığında ödül verilmesi davranışın tekrarlanmasını kolaylaştırıcı pozitif pekiştirici bir unsur iken, ceza/ağrı, acı uygulanması negatif bir pekiştirici olarak o davranıştan uzaklaşmayı sağlar (8). Bu koşullanma klinikte istenmeyen durumun düzeltilmesi için kullanılır. Örneğin kronik alkoliklere, alkol alımı ile birlikte emetik verilerek alkol alımı ile birlikte bulantı ve kusma duyguları eşleştirilir. Böylece kişinin alkol alımı engellenebilir.

2- Non-asosiyatif Öğrenme

Non-asosiyatif öğrenmenin, habitüasyon (kanıksama-alışma) ve duyarlılaşma (sensitizasyon) olarak tanımlanan tipleri vardır.

Habitüasyon (kanıksama): Önemsiz uyaranlara karşı oluşan motor yanıtın giderek azalması ve hatta yok olmasıdır. Bu tip öğrenmede; canlıda iyi veya kötü bir etki oluşturmeyen hafif veya düşük frekanslı tekrarlayan bir uyaran presinaptik uçta giderek daha az Ca^{2+} kanalının açılmasına, uyarı frekansı düşük olduğu için açılanların da kapanmasına ve böylece daha az nörotransmitter salınımına yol açar. Bu da giderek motor nöron yanıtını azaltır.

Sensitizasyon (duyarlılaşma): Canlının normalde cevap vermeyeceği nötr bir uyarana, başka bir duysal uyarının eklenmesi halinde, cevap vermesidir. Duyarlılaşmaya, "bir annenin uykuda iken diğer sesleri duyamadığı halde, çocuğunun ağlamasını duyması" örnek olarak verilmektedir.

3- Refleksif Öğrenme

Sözel ve sembolik zeka gerektirmeyen sadece el ve fiziksel beceri kullanılarak oluşturulan öğrenme şeklidir (4).

2.1.2. Bellek

Biliş (Kognisyon) bilginin toplanması, depolanması, geri çağırılması ve kullanılmasını içeren fizyolojik bir süreci ifade eder ve bellek, hayal etme, konuşma, akıl yürütme, problem çözme ve karar verme gibi çok geniş mental süreçleri kapsar. Bellek bilgileri depolama, çağırma ve geçmişteki anıları veya olayları bilinçli ya da bilinçsiz olarak tekrar hatırlama yeteneği olarak tanımlanabilir. Depolama işlevi bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar ve saatler hatta günlerce sürebilir. Bu işlevin temel mekanizması beyindeki elektriksel ve kimyasal olaylar arasında çeşitli etkileşimlerin ve yeni internöral bağlantıların oluşmasıdır ve bu işlevin gerçekleşmesi uzun zaman alabilir. Öğrenilen bilginin depolanması sırasında bilginin %1'i seçilir, ancak beynin bilgi depolama kapasitesi sınırsızdır. Depolanan bilgiler için öncelik sırası kişiden kişiye değişir (4).

2.1.2.1. Belleğin Sınıflandırılması

Bazı anılar sadece birkaç saniye zihinde kalırken, bazılarının zihinde saklanması saatler, günler, aylar, hatta yıllarca sürdüğü bilinmektedir. Bu bilinenler doğrultusunda bellek 3'e ayrılmaktadır (9).

1- Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek, kişinin olayları ve bilgileri saniyeler veya dakikalarla ifade edilen kısa bir süre içinde hatırlayabilmesidir. Bir telefon numarasındaki 7 - 10 rakamın birkaç saniye ya da bir kaç dakika süresince hatırlanabilecek şekilde akılda tutulması kısa süreli bellek için iyi bir örnektir.

Kısa süreli bellek mekanizması için ileri sürülen bir açıklama, presinaptik kolaylaştırma veya inhibisyonudur. Bu etkiler, presinaptik nöronun sinyal iletiminin kendi üzerinde sonlanan başka bir nöronla modülasyonu ile oluşur. İlgili sinapslarda salınan nöromediyatörler, presinaptik membranda saniyeler için veya birkaç dakika kadar etkili olan kolaylaştırmaya veya inhibisyona neden olarak kısa süreli belleği oluşturur (9).

2- Orta Süreli Bellek

Bu tür bellekte olayları ve bilgileri hatırlama süresi, dakikalar hatta haftalarla sınırlıdır. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmediği sürece bu anılar giderek söner ve yok olur. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan deneyler, orta süreli belleğin, presinaptik sonlanma veya postsinaptik zardaki, birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilen kimyasal ve/veya fiziksel değişiklikler sonunda oluştuğunu göstermiştir (9).

3- Uzun Süreli Bellek

Uzamış tipteki orta süreli bellek kalıcı biçime dönüştürülmek üzere etkinleştirildiğinde uzun süreli bellek olarak tanımlanır. Uzun süreli bellek, daha çok sinapslardaki yapısal değişiklikler sonucunda gerçekleşir ve bu değişikliklerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür. Sinir sistemlerini araştırmak göreceli olarak daha kolay olduğu için, uzun süreli belleğin anlaşılmasında ilkel hayvanlar üzerinde yapılan deneyler önemli katkılar sağlamıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre uzun süreli belleğin oluşması, sinapsların sinirsel sinyalleri iletmesindeki duyarlıklarını değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmasına bağlıdır.

En önemli fiziksel yeniden yapılanmalar şunlardır:

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

Kısa süreli bellek için bilgilerin kodlanmasında hipokampus görev alırken uzun süreli bellek için neokorteksin farklı kısımları görevlidir. Belleğin (görsel, kokusal, işitsel, vb.) çeşitli bölümlerinin bu işlevlerle ilgili korteks bölgelerinde oluşturulduğu açıktır ve bu bölgeler ilgili sinapslardaki iletimin gücünde uzun süreli değişiklikler yapılarak birbirine bağlandığında bellek devreye sokulduğunda görsel, işitsel vb. bütün bu bileşenler bilince birlikte çıkmaktadır.

Uzun süreli bellek bir kez yerleştikten sonra çok sayıda farklı bilgi birlikte anımsanabilir. Örneğin, canlı bir manzaranın anısı sadece bu manzaraya benzeyen bir manzara ile değil, aynı zamanda bu manzaraya eşlik etmiş bir ses ve bir koku ile veya "manzara" ve "görünüm" gibi sözcüklerle de uyandırılabilir. Bu yüzden, bellekte depolanmış her bilgiye/anıya giden birden fazla yol veya anahtar var olmalıdır. Ayrıca çoğu anının duygusal bir bileşeni veya "rengi" de vardır (4).

Semantik bellek ya da anlamsal bellek anlamlar, anlayışlar ve diğer kavram tabanlı bilginin işlendiği uzun süreli bellek bölümüdür. Dünya hakkında genel bilgiyi ve gerçek bilgilerin bilinçli hatıralarını içerir. Genel kültür, kurallar, kavramlar, genellemeler bu bellektedir. Semantik bellek ve epizodik bellek birlikte belleğin iki önemli bölümünden biri olan bildirimsel belleği (açık bellek) oluştururlar. Epizodik bellek (olaysal bellek); uzay-zaman, aksiyonlar ve aktörlerden oluşur. Uzay-yer ve zaman bağlı olayları kapsar. Örneğin, geçmişteki tatil anılarını bu bellek saklar. Semantik bellek ise; öğrenilmiş sözcük bilgilerini saklar. Örneğin yapılan tatilin ayrıntılarını epizodik bellek saklarken tatilin yapıldığı yerin ismiyle ilgili bilgileri semantik bellek saklar. Semantik bellek kullanımı ile anlamsız kelime ve cümlelere anlam verebilir. Geçmişte öğrenilen şeyler hakkında bilgiler kullanılarak yeni kavramlar hakkında bilgi edinilebilir.

Uzamsal bellek kişinin çevre ve mekansal oryantasyon hakkında bilgi edinmek için sorumlu olan bellek parçasıdır. Örneğin, tıpkı bir sıçanın uzamsal belleğinin bir

labirentin sonundaki gıdanın yerini öğrenmek için gerekli olduğu gibi, bir kişinin uzamsal belleği tanıdık bir şehri gezmek için gereklidir. Genellikle hem insanlarda hem de hayvanlarda, mekansal anılar bilişsel harita olarak özetlenmiştir.

Bellek fizyolojik açıdan da eksplisit (dekleratif=açık) ve implisit (örtük) olarak iki tipe ayrılır. Eksplisit veya deklaratif bellek, bilinç (veya en azından uyanıklık) ile birlikte ve bilginin hipokampus ve beynin mediyal temporal loblarının diğer bölümlerinde korunmasına bağlıdır. İmplicit veya deklaratif olmayan bellek, uyanıklığı gerektirmez ve korunmasında genellikle hipokampüsteki süreçler rol almazlar (4).

2.1.2.2. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunda Rol Alan Nöromediyatör Sistemler

Öğrenme ve bellek oluşumunda önemli bir süreç olan nöronal plastisitede katekolaminler, opioidler ya da kanabinoidler gibi nöromodülatörlerin rol aldığı düşünülür. 1970 gibi erken bir dönemde Seymour Kety (10) tarafından, katekolaminler ve serotonin (5-HT) dahil olmak üzere biyogenik aminlerin bazılarının çevresel etmenlere adaptif süreçteki belleğin oluşmasında diğerlerinden daha etkin olduğu açıklanmıştır. Kişinin uyarılma durumu, onun bellek oluşumunun hassasiyetini ve gücünü etkileyebilir. Bu fikir oldukça mantıklı bir evrimsel temele sahip olmasının yanı sıra duygusal bir takım şartların bellek oluşumunda nöromodülasyonun rol aldığı konusuna ışık tutar.

Hafızanın mekanizmasında rol alan pek çok nöromediyatör madde bilinmektedir. Bunlar arasında protein kinaz-C (PKC), siklik adenosin monofosfat (cAMP), protein kinaz-A (PKA) ve kolesistokinin bildirilmektedir (11, 12). Bu nöromediyatör maddeler öğrenme üzerinde etkili olurken bunların etkisini ortadan kaldıran nöromediyatör maddeler de vardır. Örneğin, caerulein (CER) ve PKC inhibitörleri hafızanın bazı bileşenleri üzerinde inhibe edici role sahiptirler (13).

Uzamsal bellekte rol alan nöromediyatörler glutamat, gama aminobütirik asit (GABA), dopamin, asetil kolin, serotonin, norepinefrin (NE) olarak bildirilmiştir ve öğrenme ile ilgili olarak bu nöromediyatör maddelerin karşılıklı ilişkisi bilinmektedir (14).

Hipokampüste glutamaterjik N-metil D-aspartat (NMDA) ve serotonerjik reseptörler yoğun olarak bulunmaktadır. Beyinde serotonin içeren nöronların hücre gövdeleri beyin sapının orta hat rafe çekirdeklerinde (11), ponsun aşağısında (9) bulunmaktadır. Bu nöronlar hipokampus, serebral korteks, septum, preoptik alan ve hipotalamusun

serotonerjik inervasyonunun kaynağıdır (11). Yapılan araştırmalar, serotonerjik innervasyonun sıçan hipokampusünün eksitabilitesinin düzenlenmesinde büyük rol oynadığını ve kısa süreli görsel bellek yapıları arasındaki sinyal iletiminde rol aldığını bildirmektedir (15).

Glutamaterjik sinapslar, aktive ettikleri hücre içi kimyasal süreçler üzerinden sinaptik plastisitenin oluşmasında ve böylece öğrenme ve belleğin fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Glutamatın hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörleri, farklı sinaptik plastisite türlerinin oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Bazal durumdaki sinaptik iletimde presinaptik nörondan salınan glutamat, AMPA reseptörüne bağlanarak kanalı açar ve depolarizasyona neden olurken; NMDA reseptörüne bağlanması kanal porundaki Mg^{2+} blokajı nedeni ile kanalın açılmasına yeterli olmaz (16).

AMPA reseptörleri, ağırlıklı olarak GluR1/2, GluR2/3 ve homomerik GluR1 kanallarıdır. Bu reseptörler, postsinaptik membranın depolarize olarak, NMDA reseptör kanallarındaki Mg^{2+} blokajının kalkmasını sağlarlar. Bu reseptörler ~100–600 μs 'de aktive olup ~5–10 ms içinde deaktive olurlar ve hücre içine yönelen eksitator akımları, böylece hızlı eksitator postsinaptik geçişi oluştururlar (17).

NMDA reseptörleri, dentat girustaki tüm piramidal ve çoğu internöronda bulunur (18, 19). Bu reseptörlere glutamatın bağlanması kanal akımlarını başlatmaya yetmez; aynı zamanda membranın depolarize olması ve Mg^{2+} blokajının kalkması da gereklidir. NMDA reseptörleri, hem pre- hem de post-sinaptik olarak bulunurlar ve bunların ayrı popülasyonları farklı plastisite mekanizmalarının gelişmesinden sorumlu tutulurlar. Post-sinaptik NMDA reseptörleri, sinaptik, peri-sinaptik ve ekstra-sinaptik olarak bulunabilirler; farklı nöronal aktivite kalıpları ile uyarılabilirler ve farklı roller oynayabilirler. Ayrıca bu reseptörlerin alt-birim bileşimleri ve sinaptik lokalizasyonları da plastisitenin farklı süreçlerinin oluşumu için önemli görünmektedir (16).

Beyinde NE içeren nöronların hücre gövdeleri lokus seruleus, pons ve medulladaki çekirdeklerde bulunmakta ve bu nöronların aksonları omuriliğe, serebelluma ve hipokampüse uzanmakta, hipotalamus, talamus, bazal telensefalon ve bütün neokorteksi innerve etmek üzere yükselmektedirler (9, 20).

Dorsal ve orta hat rafe çekirdeklerinin elektriksel uyarılmasının hipokampus, serotonin içeriğini arttırdığı lokus seruleus ve rafe çekirdekleri arasında bağlantı olduğu ve bu alanlardan birinin uyarılmasının hipokampüsteki her iki monoamin düzeyini de

arttırdığı da gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hipokampus serotonin içeriği azalmış sıçanlarda Morris su tankında öğrenme yeteneğinin zayıfladığı, uyarılabilirliğin arttığı bildirilmiştir. Öğrenmeden önce serotonin uygulanan yaşlı sıçanlarda yer belleğinin arttığı bildirilmiştir (20).

Bilişsel süreçler ve onların altında yatan nöronal mekanizmalar ile ilgili bilgilerin büyük bölümü amnezik hastalar üzerindeki vaka çalışmalarından ve öğrenme ve belleğin farklı formlarının hayvan modelleri üzerindeki çalışmalardan elde edilmiştir (2, 21-24). Bu çalışmalar öğrenme ve bellek işlevleri için hipokampusun temel bir rol oynadığını ve anımsatıcı süreç için medial temporal lobun gerekliliğini ortaya koymuştur.

Hipokampal-bağımlı bellek görevleri ile yapılan çalışmalar memeli beyninde gerçekleşen bellek işlevlerinin mekanizmalarının açıklanmasında özellikle yararlı olmuştur (21, 25-27). İbotenik asit kullanarak bölgesel lezyon oluşturulan çalışmalar ise farklı kognitif görevler için hipokampal formasyon içerisinde spesifik yapıların gerekliliğinin açıklanmasına yardımcı olmuştur. Örneğin dorsal subikulum (SUB)'da bölgesel hasar oluşturularak uzamsal bellek kazanımında SUB'un gerekliliği gösterilmiştir (27-30). İlginç bir şekilde, tüm dorsal hipokampus için lezyonlar bellek kazanım periyodundan sonra oluşturulmuş ise, bellek performansları çoğu kez engellenmemiştir. Bu nedenle uzamsal hafıza için bilginin kodlanmasının başlangıçta dorsal hipokampusü gerektirmesine rağmen, depolama ve geri çağırma süreçlerinin dorsal hipokampüse daha az bağımlı olduğu ve ekstra-hipokampal yapıların gerekli olduğu düşünülmektedir (27). Hipokampusun son dönemde oluşan hafıza ile ilgili bilgileri işlediği düşünülmektedir. Bu bilgilerin zamanla hipokampüse daha az bağımlı hale gelmesi ise hipokampüsten kortekse transfer olması ile açıklanmaktadır (31).

2.1.3. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

2.1.3.1. T-Maze Testi

T-maze testinde belli ebatlara sahip T şeklinde üç kolu ve bu kolların kenarlarında yükselteleri olan bir labirent kullanılır. Bu kollardan biri başlangıç koludur. Labirentin başlangıç kolunda ve diğer kolların uçlarında çıkarılabilir kapılar vardır. Her kolun sonunda yiyecek konulan ve sıçanın görmesini önlemek amacıyla zemin seviyesinin altına konumlandırılmış kaplar bulunur. Labirentin zemini, kolların kenar yükselteleri ve kapıları siyah renktedir. Bu test, habitüasyon, tek kol adaptasyonu, değiştirme denemeleri ve gecikmiş yanıt denemelerinden oluşmaktadır. Habitüasyon aşamasında,

sıçanlar seçilen başlangıç koluna yerleştirilir ve her iki kola yerleştirilen yiyecekleri bulmaları sağlanır. Tek kol adaptasyon aşamasında yiyecek tek kola yerleştirilir ve sıçanın bu kolu öğrenmesi sağlanır. Değiştirme denemeleri aşaması bilgi edinme ve seçim olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bilgi edinme kısmı sıçanın yiyecek olan kolu bulmasını içerirken seçim kısmı ise sıçanın daha önce girmediği kola yiyecek yerleştirilerek yapılır. Bu aşama iki gün boyunca sıçanların % 75-80'inin doğru kolu bulması durumunda sonlandırılır. Gecikmiş yanıt denemeleri ise değiştirme denemeleri ile aynı, fakat burada bilgi edinme ve seçim kısımları arasında sıçanlar 30, 60, 90 sn süreyle başka bir kafese yerleştirilirler. Bu test yoluyla çalışan bellek performansı değerlendirilir (32).

2.1.3.2. Yükseltilmiş Plus Maze Testi

Yükseltilmiş plus maze testi, hayvanlarda anksiyete ölçümü ve uzun süreli uzamsal bellek ölçümünde kullanılmaktadır. Bu testte kullanılan aparat, fareler için 16x5 cm ebatlarında iki açık kol ve 16x5x12 cm ebatlarında iki kapalı koldan oluşur ve yerden yüksekliği 25 cm'dir. Sıçanlar için ise 50x10 cm ebatlarında iki açık kol ve 50x10x40 cm ebatlarında iki kapalı koldan oluşur ve yerden yüksekliği 50 cm'dir. Testin birinci günü hayvanlar tek tek açık kollardan birinin ucuna bırakılır. Hayvanın açık koldan kapalı kollardan birine girmesi için geçen süre geçiş süresi 1 (GS1) olarak kaydedilir ve kapalı kola geçtikten sonra çevreyi rahatça inceleyebilmesi için 20 saniye izin verilir. 24 saat sonra geçiş süresi tekrar ölçülür ve geçiş süresi 2 (GS2) olarak kaydedilir. Öğrenme gerçekleştiğinde, GS2'nin GS1'e göre anlamlı şekilde kısılması beklenir (33, 34).

2.1.3.3. Ayak Şoku Duyusal Testi

Ayak şoku duyusal testinde fareler, 32x22x22 cm ebatlarında ızgara zeminden oluşan ve zemininde jeneratöre bağlı 0,4 cm çapında 28 paslanmaz çelik çubuğun 1 cm aralıklarla yerleştirildiği saydam kafeslere konulurlar. Kafesin önüne yerleştirilen bir video kamera farenin davranışlarını kaydeder. Başka bir odaya yerleştirilen uzaktan kumanda ile çubuklara elektrik akımı verilir. Her fare 5 dakika boyunca bu kafeste barındırılır ve 30 sn aralıklarla 2 sn süreyle 1,0 mA şiddetinde beş ayak şokuna maruz bırakılır. Elektrik şokuna; zıplama, sıçrama olmak üzere verilen iki davranışsal cevap biçiminin sayısı değerlendirilir (35).

2.1.3.4. Dört Levha Testi

Dört levha testinde fareler, 11,3x7,7 cm ebatlarında olan dikdörtgen şeklindeki dört metal levha içeren ve opak plastikle kuşatılmış 25x18x16 cm ebatlarındaki kafeslere tek tek yerleştirilir. Farelere, 15 sn çevreyi rahatça inceleyebilmeleri için izin verilir ve sonrasında maksimum 0,5 sn süreyle 2 mA şiddetinde elektrik şoku uygulanır. Farenin bir levhadan diğerine her geçişinde elektrik şoku tekrarlanır. Test 60 sn sürer ve değerlendirmede levhalar arası geçişlerin sayısı kullanılır (36).

2.1.3.5. Merdiven Testi

Bu testte, siyah pleksiglastan yapılmış, duvar yüksekliği 12,5 cm olan 2,5x10x12,5 cm ebatlarında beş ardışık adımdan inşa edilmiş bir merdiven aparatı kullanılır. Test, merdivenin en alt basamağına bir fare konularak başlar. Fareye 3 dakika süreyle merdiven basamaklarını tırmanması için izin verilir ve bu süre içinde merdivendeki toplam basamak tırmanma sayısı, şahlanma sayısı kaydedilir (37). Ayrıca merdiven testi, ön ayakların ulaşma kapasitesini, duyuusal kapasiteyi ve ince motor koordinasyonu değerlendirmek için de kullanılmaktadır (38, 39).

2.1.3.6. Pasif Kaçınma Testi

Pasif kaçınma testi yaygın kullanılan, basit ve çabuk uygulanabilen bellek testlerinden biridir. Bu test, 20,3x15,9x21,3 cm ebatlarında, zeminleri 8 mm aralarla 3,175 mm çapında paslanmaz çelik telden oluşturulan ve bir elektrik kaynağına bağlı ızgara ile kaplı, birbirinden bir kapı ile ayrılmış, aydınlık ve karanlık iki bölmeden oluşan bir düzenekte gerçekleştirilir. Test iki gün yapılır. Birinci gün öğrenme periyodudur, bu periyotta fare aydınlık bölmeye yerleştirilir, karanlık bölmeye tam olarak girdiğinde elektrikli ızgara aracılığı ile ayaklarına 3 sn süreyle 1 mA şiddetinde şok verilir. İkinci gün ise test periyodudur. Aydınlık bölmeye konulan fare 300 sn süre içinde karanlık bölmeye geçmezse test sona erdirilir. Farenin ikinci günde karanlık bölmeyi tercih etmemesi öğrenmeye bağlı olarak pasif kaçınmada bulunduğu şeklinde kabul edilir. Çünkü normalde fare aydınlık bölmeye konulduktan sonra, karanlık bölmeye geçmeyi tercih eder (40).

2.1.3.7. Morris Su Tankı Testi

Morris Su Tankı (MST) testi hipokampal bağımlı öğrenme ve bellek performansının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgülüğü kabul edilmiş

bir testtir. Bu testin protokolü, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanmaktadır. Gizli platformun yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bu yüzden deneyde görsel ipuçları kullanılır. Uzamsal öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde kullanılan bu test, sıçanlar için uygulanırken 1,83 m çapında ve 75 cm derinliğinde paslanmaz çelikten yapılmış dairesel bir su tankında gerçekleştirilir. Tank, 50 cm derinliğine kadar toksik olmayan bir boya ile opaklaştırılmış, sıcaklığı 22 ± 2 °C'de olan su ile doldurulur ve dört kadrana bölünür. Kadranlardan rastgele birine, su yüzeyinin 1,0 cm altında kalacak şekilde dairesel bir platform yerleştirilir. Tankın dışında çevreye deney hayvanının platformu bulması için kullanabileceği ipuçları yerleştirilir. Sıçan, platformun olduğu kadran dışındaki belli noktalardan, yüzü tankın duvarına dönük olacak şekilde tanka yüzmeye bırakılır. Deney ardışık 5 gün yapılır. İlk dört gün öğrenme periyodu, beşinci gün test periyodudur. Yüzdürme işlemi ilk dört günlük öğrenme periyodunda her gün 20 dakika ara ile dört kez tekrarlanır. Beşinci gün yüzdürme işlemi platform kaldırılarak yapılır. Her bir günde deney hayvanının izlediği yol, platformu bulma süresi, yüzmeye hızı kameralı sistemle kaydedilir. Tekrarlayan denemeler sonucunda, deney hayvanının gizlenmiş platformu daha kısa sürede ve daha az mesafe kat ederek bulması, ayrıca test periyodunda platformlu alanda daha fazla zaman geçirmesi beklenir (41-43).

2.2. HİPOKAMPÜS

Bellek ile ilgili olan süreçlerde rol alan beyin bölgelerinin mediyal temporal lobda bulunduğu özellikle de hipokampal formasyon olduğu, cerrahi olarak bu bölgelerin çıkarılmasıyla görülen amnezik semptomlardan anlaşılmıştır (44). Hipokampal formasyon serebral korteksin mediyal temporal lobunun içerisine yerleşmiş limbik sistemin çok önemli bir parçasıdır. Bir bütün olarak hipokampus kavisli bir tüp, denizati veya koç boynuzu şeklindedir. Ventral ve dorsal kısımları vardır. Aynı kompozisyonlu oluşurlar fakat nöronal döngüleri farklıdır (45). Bu genel organizasyon kemirgenlerden insana kadar tüm memeli türlerinde görülmektedir (46). Temel hücre tabakası ve birçok girdinin yüksek laminar dağılımından oluşan görece basit yapısından dolayı hipokampus fonksiyonel yapı çalışmaları için çok elverişlidir. En yoğun bağlantısı temporal lobda hipokampusun yanında seyreden entorinal korteks (EC)'lidir. Entorinal

korteksin yüzeyel tabakaları hipokampüse en fazla girdiyi sağlarken derin tabakaları en fazla çıktıyı alır. Hipokampal sistemde bilgi hızlı kazanılır fakat geçici olarak depolanır (47).

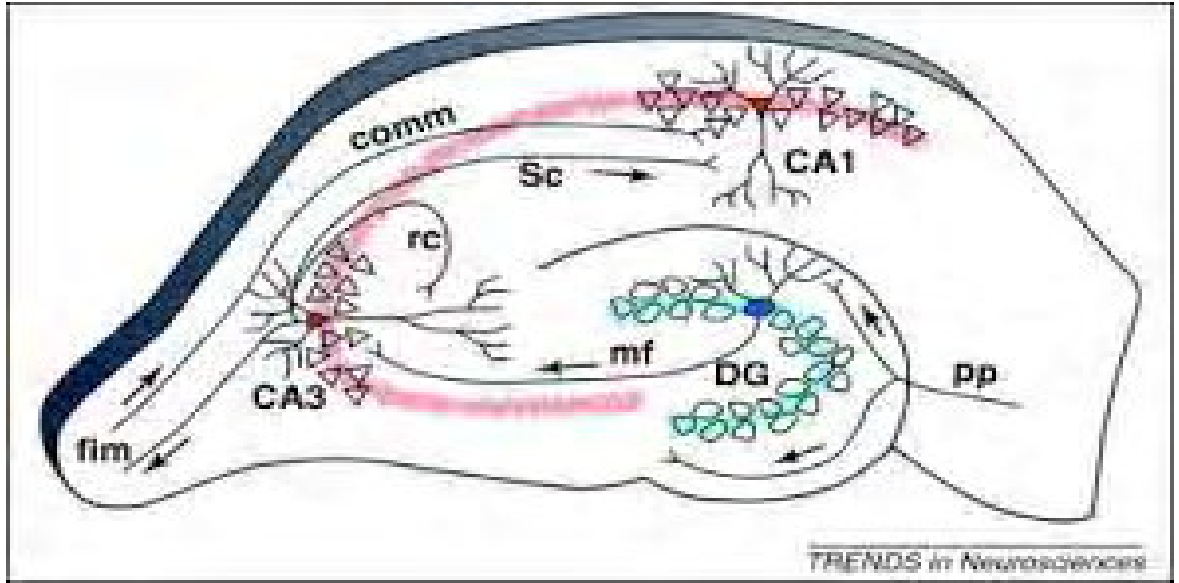
Öğrenme ve hafızanın temel hücrel mekanizması olarak kabul edilen yapısal plastisiteden, hipokampal sinapslar sorumludur. Hipokampus ve amigdala gibi temporal lob yapılarındaki lezyonlar yeni hafızanın oluşturulmasında derin bozukluklara (anterograt amnezi) ve lezyondan hemen önceki zamana ait geçici hafıza kaybına (retrograt amnezi) neden olur (48, 49). Bu durumlar yeni bilgilerin depolanmasında bu yapıların kritik role sahip olduklarını göstermektedir.

2.2.1. Hipokampusün Anatomisi

Hipokampus insan beyninin koronal kesitinde yapısının denizatına olan benzerliğinden dolayı Yunanca hippokampos (deniz atı) isminden türetilmiştir. Genel itibari ile hipokampus sırasıyla dentat girus (DG), CA3 ve CA1 kısımlarını içeren trisinaptik bir döngüden oluşur. "CA" latince koç boynuzu anlamına gelen Cornu amonisi temsil eder. Bu sistemdeki ana yollar şunlardır: perforan yolak başlıca entorinal korteksten DG'ye uzanır, yosunsu lifler DG granül hücrelerinden CA3 bölgesine uzanır ve Schaffer kollateraller ise CA3 bölgesinden CA1 bölgesine uzanır.

Hipokampusün üç ana alt bölgesi tabakalı bir yapıya sahiptir. Bu üç tabaka, Şekil 2.1.'de gösterildiği gibi, kendi ön ve arka eksenini boyunca devam eden bir şekilde birbiri üzerine katlanmıştır (50). DG'nin esas hücreleri aşağıda daha detaylı olarak tanımlandığı gibi granül hücreleridir. Hem CA3 hem de CA1 bölgesi kendi esas hücreleri olarak uzun piramidal hücrelere sahiptir.

Hipokampus için kortikal afferentlerin başlıca kaynağı perforan yolağıdır. Bu yolak üstte uzanan EC'den kaynaklanır. Perforan yolağın en önemli girdisi EC tabaka II den DG'ye uzanır, fakat tabaka II ayrıca CA3'e uzanır ve EC tabaka III CA1 bölgesine ve subikulumu yansımlar yapar (51). CA1'in hipokampal sistemden ana çıktı kaynağı olduğu düşünülmektedir ve bunun ana hedefi subikulumdur, bu çıktıyı EC'ye ulaştırır, tüm ağ geri beslemeli döngü biçiminde ve EC'de sonlanacak şekilde temsil edilir. CA1 ayrıca EC'ye direk yansımlara da sahiptir (1).



Şekil 2.1. Hipokampal trisinaptik döngü şeması.

2.2.5. Hipokampüsün Fizyolojisi

Limbik sistemin bir parçası olan hipokampus öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir. Hipokampus bilginin hafızada pekiştirilmesini ve böylece uzun süreli hafızanın oluşturulup gerektiğinde yeniden ortaya çıkarılmasını sağlar. Epilepsi tedavisi için hipokampusu çıkarılan bazı kişiler anılarını hatırlayabilir, ancak yeni bilgi edinemezler. Hatta her gün bir arada oldukları insanların isimlerini dahi öğrenemezler. Bu şekilde, yeni yaşantı parçalarının hafızaya kaydedilememesi anterograd amnezi olarak isimlendirilir. Önceden öğrenilmiş bilgilerin kaybedilmesine ise retrograd amnezi adı verilir. Hipokampusun harabiyetinde anterograd amnezi yanında retrograd amnezi de görülür. Fakat bu durum önceki birkaç yılı kapsar, daha önceki anıları hatırlayabilir. Bu, önceki anıların çok tekrarlanması sonucu beyindeki yaygın alanlarda depo edilmeleri ve daha derin izler bırakmalarına bağlıdır. Bunun aksine talamusun bazı alanlarının lezyonlarında önemli bir anterograd amnezi olmadan retrograd amnezi gelişir. Bu durum talamusun hafıza deposunu tarama ve böylece anıları okuma görevi yapması şeklinde açıklanabilir. Yani hafıza işlemi sadece anıların depolanması değil, daha sonraki bir zaman diliminde arayıp bulmayı da gerektirir (52).

2.2.6. Hipokampüste Bilgi Akışı

Hipokampüste bilgi akışı genellikle tek yönlüdür ve trisinaptik devre olarak bilinmektedir (53). Bu devredeki ilk bağlantı EC tabaka-II'den kaynaklanır ve perforan yolak olarak bilinen bir dizi lifler aracılığıyla DG'ye uzanır. DG dendritleri üzerindeki sinaps lifleri moleküler hücre tabakasında lokalize olmuştur. Perforan yolağın medial ve lateral perforan yolak olmak üzere iki alt bölümü vardır. Hem mediyal perforan yolak (MPY) hem de lateral perforan yolak (LPY), DG hücrelerine eksitator girdi sağlar, fakat fizyolojik olarak ayırdır ve farklı kısa-dönemli ve uzun-dönemli plastisite özelliklerine sahiptirler (54-56). MPY ve LPY hipokampüse kortikal bilginin başlıca girdilerini sağlarlar ve trisinaptik devre aracılığıyla hipokampüsün diğer bölgelerine göndermeden önce, DG hücreleri bilginin işlenmesi ve süzülmesinde önemli rol oynar (53).

DG hücrelerinin aksonları hipokampüsün CA3 bölgesinde piramidal hücrelerine uzanır (Şekil 2.1.). Bu yolak akson demetlerinin miyelinsiz olması nedeniyle benzersizdir ve bu nedenle yosunsu lifler olarak bilinir. İlginç bir şekilde, DG hücreleri ve CA3 bölgesi piramidal hücreleri arasındaki bağlantılar oldukça seyrek, fakat bu özellik DG için önerilen birçok fonksiyonu ile uyumludur.

Trisinaptik devredeki üçüncü bileşen Schaffer kollateralleri olarak bilinen CA3 bölgesinden CA1 bölgesine olan uzantılardır. CA3 piramidal hücreleri aksonlarını CA1'in striatum radiatum ve striatum oriens'in içine gönderir ve CA1 piramidal hücrelerinin apikal ve bazal dendritlerini inerve eder (57). CA3-CA1 bağlantısı merkezi sinir sistemi (MSS)'nde en çok çalışılan bağlantıdır ve bilginin çoğu çalışılan bu yoldan gelen sinaptik iletim ve plastisiteye ilişkindir.

CA1 daha sonra subikulum bilgileri gönderir ve hem CA1 hem de subikulum lifleri kortikal bilgi döngüsünü tamamlamak üzere EC tabaka-V ve tabaka VI'ya geri döner (58).

Hipokampüste inhibitör GABA'erjik internöronları GABA_A reseptör aktivasyonu sayesinde eksitator hücrelerin aktivitesini kontrol eder, klorür akımı nedeniyle hücreleri hiperpolarize eder ve böylece aksiyon potansiyellerinin yayılımını önler. GABA_A reseptörlerinin blokajı sinaptik aktivite internöron modülasyonu üzerinden hipokampüste epileptiform aktiviteye yol açar (59). Internöronlar moleküler hücre

tabakasında ve DG'nin hilus bölgesinde bulunur ve perforan yolak ve yosunsu liflerin aktivitesini kontrol ederler.

2.2.7. Öğrenme ve Bellekte Hipokampüsün Rolü

Başlangıçta, hipokampüsün koku duyusu (60) ya da duygu (61) ile ilişkili olduğuna inanılırdı. Dr. William Scoville (62), Henry Molasion (H.M olarak bilinen)'da hipokampüsün fonksiyonu konusunda fikir veren ilk ameliyatı gerçekleştirdi. H.M.'de tekrarlayan nöbetleri tedavi etmek için, nöbet oluşturan beyin bölgeleri; hipokampüs, amigdala, kollateral sulkus, peririnal korteks, EC ve medial mamillar çekirdek dahil olmak üzere çıkarıldı (63). Cerrahi uygulamayı takiben, H.M.'nin artık nöbet geçirmediği fakat ciddi hafıza bozukluklarının olduğu; yeni olgular (semantik bellek) ve olayların uzun dönemli belleğe (episodik bellek) alınması ve korunması yeteneğinde bozulmalar olduğu ancak akıl, algı ve çalışma belleğinin etkilenmediği gözlenmiştir.

1980'li yıllarda Dr. Richard Morris (64), hipokampal fonksiyon testi olarak bulanık su altında gizli platformun uzamsal konumunu öğrenmek için kemirgenleri eğitmek amacıyla Morris su tankı testini oluşturmuş ve hipokampal lezyonların öğrenme performansını anlamlı olarak bozduğunu gözlemlemiştir. Günümüzde ise pek çok çalışma uzamsal bellek oluşumu ve korunmasında hipokampüsün rolünü açıklamaktadır (65, 66).

Çalışmalar hipokampüste yer/place hücrelerini tanımlamış ve hipokampal fonksiyonun bilişsel harita teorisinin geliştirilmesini sağlamıştır (67, 68). Hipokampüs içinde yer hücrelerinin varlığı, bu yapının mekansal çerçeve (bilişsel harita) ile ilgili uyaranları düzenlediği ve sakladığı kanıtını sağlamıştır (69, 70).

CA3 bölgesinin uzamsal yapının tamamlanması ile ilişkili olduğu, kısmi veya eksik girdiler varlığında önceden depolanmış bilgileri almak için ilgili kapasiteyi oluşturduğu belirtilmiştir (71). Bu durum; CA3 bölgesinde NMDA reseptör ekspresyonundan yoksun ve Morris su tankında eğitilmiş farelerin kontrol grubu fareler ile benzer performans göstermesine rağmen, dış ortam değiştirildiğinde bozulmuş performans göstermeleri ile açıklanmıştır (72).

CA1 bölgesinin ise uzamsal yapı veya olayların zamansal düzenini işlemede rol aldığı belirtilmiştir. Bu fonksiyon, zamanla ayrılmış uzamsal olayların minimum örtüşme ile kodlandığını doğrulamak açısından önemlidir (73).

Hipokampusün üç bölgesi; DG, CA3 ve CA1 birlikte uzamsal belleği kodlar, fakat her bölge bu fonksiyon içerisinde kendi rolüne sahiptir. DG yapı ayrışması, CA3 uzamsal yapı tamamlama ve CA1 zamansal düzenlemenin işlenmesi ile ilişkilidir. Bu üç bölge uzamsal belleği kodlamak için uyum içinde çalışırlar.

2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE

Sinaptik plastisite, önceki etkinliğine bağlı olarak sinapsların aktivitelerinin değişikliğe uğramasıdır. Bu değişiklik kısa dönemli (saniyeler ya da dakikalar sürer) ya da uzun dönemli (bazı in vivo modellerde saatler hatta günler boyunca sürer) olabilir. Bir sinapsın aktivitesini değiştirme yeteneğinin, öğrenme ve bellek oluşumunda önemli bir süreç olduğuna inanılmaktadır. Sinaptik plastisitenin pek çok tipi vardır. Bu ilgili nöronların türüne, değişimin süresine, değişimin yönüne ve ilgili beyin bölgesine bağlı olarak değişir. Sinaptik plastisitenin en yaygın çalışılan tipi Uzun Dönemli Güçlenme (UDG), 1973'te tanımlanmıştır (74). Yapılan ilk tanım için, anestezi altındaki tavşan hipokampusünden alınan kayıtlar kullanılmıştır, tekrarlayan uyarı paradigmalarının sinaptik yanıtlarda bir artışa sebep olduğu ve bu yanıtların 30 dk'dan 10 saate kadar sürebildiği belirlenmiştir. Genel olarak, UDG spesifik uyarım paradigmaları uygulanmasını takip eden sinaptik yanıtta sürekli bir artış olarak tanımlanmaktadır (75). UDG presinaptik hücreye yüksek frekanslı tetanik bir uyarı uygulayarak indüklendiğinde, hücrelerin spesifik girdilere yanıtlarındaki uzun süreli bir artıştır.

Sinirler, sinaptik plastisitesini değiştirerek uzun süreli zaman periyotlarında bilgi depolayabilirler (76). UDG'nin belirgin zamansal fazlarında farklı hücresel ve moleküler mekanizmalar yatar. UDG indüksiyonu Ca^{2+} 'un post-sinaptik akışını ve protein kinazların aktivasyonunu gerektirirken, daha sonraki fazlar gen transkripsiyonu ve protein sentezine bağlı uzun süreli değişikliklere bağlıdır (77). İyon kanallarının aktivasyonu; hem reseptör aracılı hem de voltaj ile kontrol edilen iyonların akışına yol açar ve intrasellüler sinyal proteinlerinin fosforile olmasını sağlar ve sonuçta gen ekspresyonunun indüksiyonu mümkün olur (78).

Uzun dönemli güçlenmenin sinaptik bağlantıları güçlendirmek için önemli olduğu gibi bir sinaptik bağlantıdaki eşit derecede güçlenme ve baskılanmayı tersine çevirmek için de uzun dönemli baskılanma (UDB) gereklidir. Bir sinaps için UDB; spesifik uyarım paradigmalarını takiben yanıtlardaki sürekli azalmayı oluşturma özelliği olarak tanımlanır. UDB'nin tanımlanması iki şekilde mümkün olmuştur. İlk olarak, UDG'nin tersine çevrilebildiği ya da depotansiyasyon, sinaptik iletimin potansiyasyonu takiben bazal seviyelere geri döndüğü (79-81) ikinci olarak da bazal sinaptik yanıtların düşük-frekanslı uyarı paradigmaları ile deprese edildiği gösterilmiştir (82). UDG ve UDB her ikisi de beynin farklı bölgelerinde pek çok farklı sinapslarda meydana gelebilir. Hipokampus, korteks ve serebellum gibi öğrenme ve bellek oluşumu için çok önemli olduğu bilinen bölgelerin bu fonksiyonları ile UDG yanıtları arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu nedenle de çeşitli faktörlerin öğrenme ve bellek performansına etkisini araştırmak için bu bölgelerdeki UDG yanıtlarında oluşturduğu değişiklikler incelenmektedir.

Uzun dönemli sinaptik plastisitenin yanı sıra, kısa dönemli plastisitenin de çeşitli tipleri vardır. Kısa dönemli plastisitenin iki farklı tipi vardır. Bunlar inhibisyonun baskılanması ile indüklenen depolarizasyon (DSI) ve eksitasyonun baskılanması ile indüklenen depolarizasyon (DSE)'dir. DSI ve DSE'de nörotransmitter salınımı, ya GABA (DSI için) ya da glutamat (DSE için), geçici olarak kısa bir postsinaptik depolarizasyonu takiben inhibe edilir. DSI bağımsız olarak serebellumda (83) ve hipokampüste gösterilmiştir (84). DSE 2001'de gösterildiğinde, DSI gibi aynı indüksiyon mekanizmalarını sürdürmek için, glutamaterjik girdilere CB1 reseptörleri GABAerjik nöronlar yerine hedef alınmıştır (85).

Hipokampüste, NMDA reseptörünün bloklanması UDG'yi inhibe eder ve gen ekspresyonunda belirgin bir azalmaya yol açar. Ca^{2+} bağımlı yolaklar sinaptik fonksiyondaki uzun dönemli değişikliklerin belirli formlarının indüksiyonu için önemli gibi görünmektedir. NMDA reseptörü gibi reseptörlerin bozulması, hipokampüste öğrenmenin bozulmasına neden olur ve sinaptik plastisitenin altında yatan mekanizmaları açıklar (86).

2.3.1. Nöronal Plastisite ve Hebb Kuramı

Nöronların aksiyon potansiyelleri (AP)'ni oluşturarak iletişim kurduğu, AP'nin aksonlar ve dendritler arasındaki sinaptik bağlantılar sayesinde indüklendiği bilinmektedir. Fakat karmaşık olan nöronal ağların; örneğin algı, duygu, motor aktivite veya bellek gibi yüksek seviyeli olguların bu bağlantıları nasıl oluşturduklarıdır. Özellikle bellek için, nöronal ağlardaki kalıcı değişiklikler başlıca mekanizma gibi görünmektedir, fakat bu genel teoriden yola çıkarak, bu değişikliklerin nasıl oluştuğunu, belleğin nasıl düzenlendiği ve nasıl yeniden kazanıldığını anlamak oldukça zordur. 1949'da Kanadalı nörobilimci Donald O. Hebb (87) sinaptik plastisite için aktivite-bağımlı bir mekanizma ileri sürmüştür ve Hebb kuramı olarak kabul edilmiştir. Bu mekanizmanın temel fikri; bazı presinaptik hücrelerin aktivitesinin hücrelerde tekrarlayan ateşleme etkisi oluşturabileceğidir. Bu önerme özellikle şunu gerektirir; postsinaptik bir hücre sinaptik girdilerinin güçlenmesi için aktif olmalıdır. Böylece deneyime dayalı olarak bir nöronal ağ içinde nöronal aktivasyon izleri oluşabilir ve bu izler bellek için depolama alanını oluşturabilir.

Hebb kuramı hem teorik açıklamalarla hem de deneysel bulgular ile desteklenmiştir. Bliss ve Lømo (74) tarafından UDG'nin belirlenmesi bu açıdan önemlidir. UDG Hebb kuramı gerekliliğini hem ilişkilendirilebilirlik (UDG indüksiyonu ile çakışan tüm aktive edilmiş sinapsların potansiyasyona uğraması) hem de girdi seçiciliği (UDG süresince aktif olmayan sinapslar potansiyasyona uğramaması) ile önemli ölçüde doğrular.

2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME

Uzun dönemli güçlenme, sinaptik güçlenme, hipokampüste ilk olarak 1966 yılında ve daha sonra 1973'de Bliss ve Lømo (74) tarafından detaylı bir şekilde tanımlandı. Sinaptik güçlenmedeki uzun süreli artışın duysal bilginin hücrel depolanmasını temsil ettiği düşünülür.

Uzun Dönemli Güçlenme, tetanik uyarımı takiben sinaptik bağlantıların aktivitelerinin uzun süreli artışıdır ve nörobilimde belleğin hücrel temeli için anahtar bir mekanizma olarak kabul edilir (88-90). UDG, ilk defa tavşan hipokampüsünde yapılan in vitro çalışmalarla tanımlanmıştır (91). Daha sonra 1973'de, Bliss ve çalışma arkadaşları (74, 92) in vivo tavşan hipokampüsünün dentat girus alanında deneylerle nöronların alan potansiyellerini çalışarak afferent projeksiyonların yüksek frekanslı (10-100Hz arasında

değişen) tekrarlayan (tetanik) elektriksel uyarıları takiben daha sonraki tek tek aralıklı uyarımlara yanıtın arttığını göstermişlerdir. Bu artışın anestezi altındaki hayvanlarda 10 saate kadar, anestezi altında olmayan hayvanlarda 16 haftaya kadar sürdüğü belirlenmiştir. Araştırmalar UDG'nin üniter bir fenomen olmadığını göstermektedir ve bunun farklı tipleri vardır (75, 93-96). Bunlar tipik olarak NMDA-bağımlı (örn; mediyal-perforan; Schaffer-kollateral/CA1) ve NMDA-bağımlı olmayan (örn; yosunsu-lifler, serebellar paralel lifler) formlar olarak ayrılırlar.

Uzun dönemli güçlenmenin bazı özellikleri bilgi kodlamada ve depolamadaki rolünü açıklar. Postsinaptik depolarizasyondan önce milisaniyeler içerisinde, presinaptik nöronun aktivasyonu sinaptik güçlenmenin up-regülasyonunu oluşturur. Ters durumda (presinaptik aktiviteden önce postsinaptik depolarizasyon) sinaptik güçlenmenin down-regülasyonu yani UDB'yi oluşturur (97-99). Bu pre- ve post-sinaptik aktivitenin ilişkisel özelliği hücresele seviyede ilişkisel öğrenmenin arkasındaki mekanizmayı açıklar. UDG girdi-özüğüllüğüne sahiptir, öyle ki indüksiyon anında etkin olmayan girdiler yüksek frekanslı uyarı ile potansiyelize olanlar değildirler (100). Bu nedenle, sinaptik etkinlikteki değişikliklerin öğrenme ve bellek sürecinin altında yatan mekanizma olduğu geniş ölçüde kabul edilmiştir ve UDG araştırmalar için primer sinaptik modeli oluşturmaktadır.

Uzun dönemli güçlenme mekanizmaları muhtemelen bir doku ile başka bir doku arasında özdeş değildir. Hipokampüste Aδ-liflerinin düşük frekanslı uyarımı UDG'yi tersine çevirir spinal kordda ise azaltır. Bu gözlemler hipokampüste UDG'nin altında yatan ters mekanizmaların ve spinal kordda ki UDG depresyonunun farklı olabileceğini belirtmektedir (101, 102).

Uzun dönemli güçlenme; pekişme, girdi-özüğüllüğü ve birleşme özelliklerini içerir (88, 93). Pekişme, belirli bir sinapsta meydana gelen UDG için yeterli sayıda afferent lifin eşzamanlı olarak sırayla aktive olmasını belirtmektedir. Başka bir deyişle, uyarımın belirli bir eşiğı aşması gerekir. UDG ayrıca girdi-özüğüllüğü gösterir. Belirli bir sinapsta UDG oluştuğunda, yakınındaki sinapslarda UDG oluşmaz. Böylece, sadece o uyarana ilişkin olan aktif sinapslar "bilgi" depolayabilir. Ancak, eğer belirli bir sinapsta UDG indüklenirse, bu uyarım yakınındaki sinapslarda zayıf aktivasyonu kolaylaştırabilir fakat zayıf uyarım kendi başına UDG'yi indüklemek için yeterli değildir. Bu durum daha sonra beyinde anıların birleştirilmesi için bir olanak sağlayabilir.

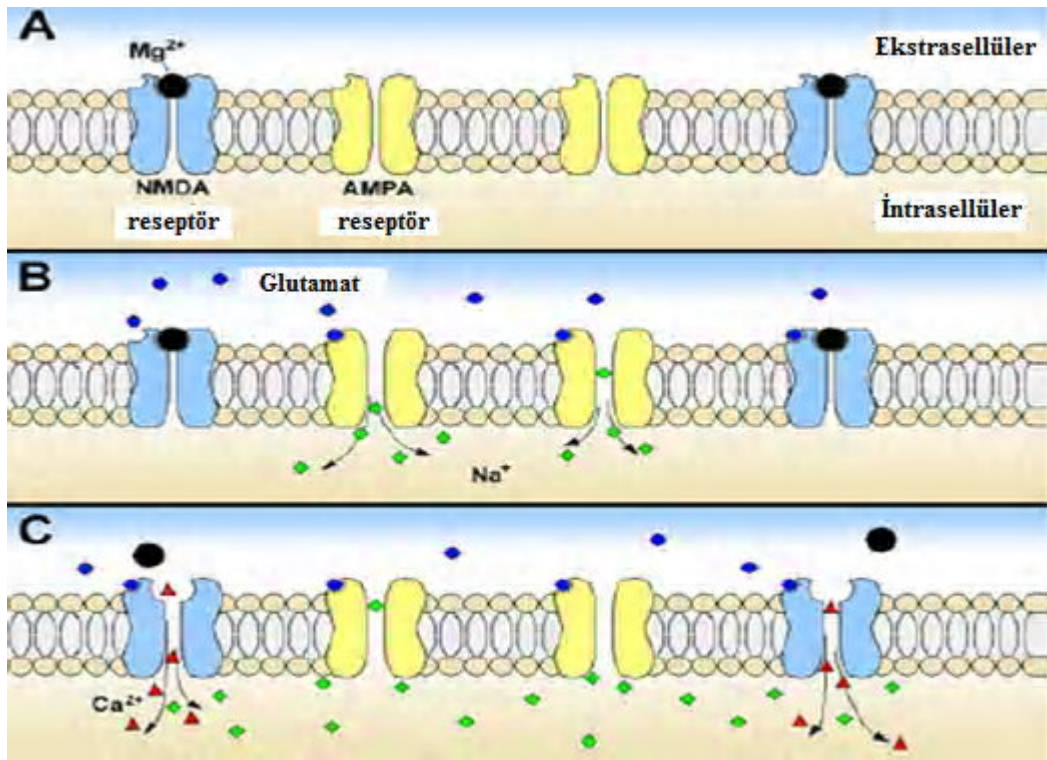
2.4.1. Uzun Dönemli Güçlenmenin Evreleri

Uzun dönemli güçlenmede yer alan yaklaşık üç evre vardır (88, 103, 104). Başlangıç evresi kısa dönemli güçlenme (KSG) olarak isimlendirilir ve yaklaşık olarak 15-30 dk sürer (104-106). Bunu erken-UDG takip eder ve kabaca 1-3 saat sürer. Bunu da geç-UDG takip eder ve saatlerce veya günler ve haftalarca sürebilir (18, 103, 107). Hatta bazı araştırmacılar indüksiyonu takiben UDG'nin bir yıla kadar stabilleştiğini bildirmiştir (108). Bu üç evre hücresel süreçleri ile de ayırt edilir.

Kısa dönemli güçlenme, NMDA-reseptör aktivasyonuna ve kalsiyum Ca^{2+} / kalmodulin (CaM) ilişkisine bağlıdır, erken-UDG protein kinazların fosforilasyonunu gerektirir, geç-UDG ise protein sentezi ve gen ekspresyonuna bağlıdır (103, 107, 109-114). Ayrıca erken- ve geç-UDG sırası ile UDG1 (erken-UDG), UDG2 (geç-UDG), ve UDG3 (geç-UDG günlerce veya daha fazla sürer ve gen ekspresyonuna bağlıdır) olarak sınıflandırılır (88, 103, 115).

2.4.2. Uzun Dönemli Güçlenmenin Moleküler Temeli

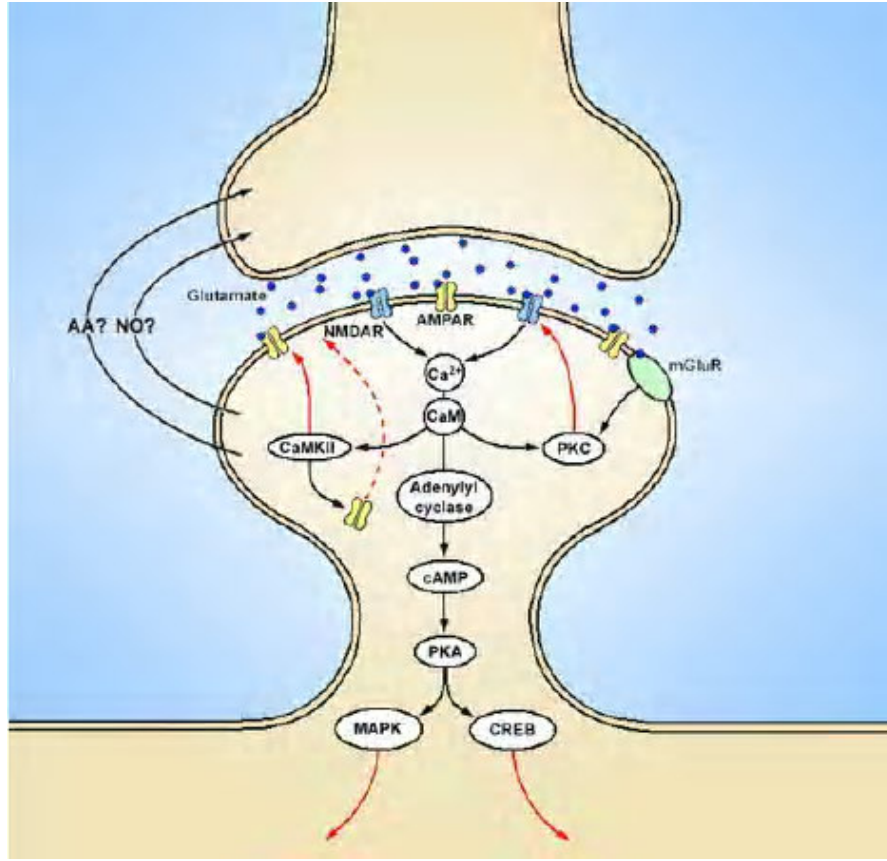
Uzun dönemli güçlenmenin farklı evrelerini ve fonksiyonel ilişkisini daha doğru bir şekilde anlamak için UDG'nin moleküler temelini daha kapsamlı bir şekilde açıklamak önemlidir. UDG süreci post-sinaptik NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile başlar. NMDA reseptörleri glutamat reseptörlerinin bir tipi olmasına rağmen, sadece glutamat bağlanması, NMDA reseptörlerini aktive etmek için yeterli değildir. Bu durum hücre membran potansiyeli dinlenme potansiyeline yakinken magnezyumun NMDA reseptör kanalı boyunca iyon akışını bloklamasından kaynaklanır (116). NMDA aktivasyonu glutamat reseptörünün başka bir tipinin daha önceki aktivasyonuna bağlıdır. Bu reseptörler α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionate (AMPA) reseptörleridir ve NMDA reseptörlerinin yakınında yer alır. AMPA reseptörleri aktive edildiğinde, Na^+ 'un hücre içine girişine izin verir, bu post-sinaptik membranı depolarize eder. Bu depolarizasyon NMDA reseptör kanallarında Mg^{2+} 'un baskılayıcı etkisini kaldırır ve membranın daha sonraki aktivasyonunda Ca^{2+} ve Na^+ 'un hücre içine akışına izin verir (Şekil 2.2.). Tekrarlayan aktivasyon ile Ca^{2+} 'un intrasellüler seviyeleri UDG'yi tetiklemek için yeterince yüksek seviyeye ulaşır (117, 118).



Şekil 2.2. Uzun dönemli güçlenme moleküler temeli şematik görünümü

Yukarıda tanımlanan model oldukça kabul görmesine rağmen, intrasellüler Ca^{2+} 'daki artıştan sonra başlayan mekanizma daha az kabul görmüştür. İlgili mekanizmaların pre-sinaptik veya post-sinaptik olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Ancak, pre-sinaptik etkileri (nörotransmitter salınımında artış) araşidonik asit (AA), nitrik oksit (NO), potasyum (K^+) gibi retrograd haberciler aracılığıyla ya da pre-sinaptik metabotropik glutamat reseptörlerin (mGluRs) aktivasyonu ile başlatılmış olmasına rağmen (88, 95) araştırmalar UDG'nin öncelikle post-sinaptik değişiklikler yoluyla eksprese edildiğini göstermektedir (18, 75, 119). Ca^{2+} 'un hücre içine akışı; Ca^{2+} /CaM-bağımlı protein kinaz II (CaMKII), protein kinaz C (PKC) ve adenilat siklaz enzimi aracılığıyla, siklik adenosin 3',5'- monofosfat (cAMP) gibi protein kinazların fosforilasyonu da dahil olmak üzere post-sinaptik hücrede Ca^{2+} /CaM-bağımlı enzimleri aktive eder (Şekil 2.3.) (118, 120-125). Ayrıca PKC'nin fosforilasyonunun post-sinaptik mGluRs aracılığıyla intrasellüler Ca^{2+} depolarına bağlı olabileceği hakkında bazı kanıtlar vardır (126-129). PKC ve CaMKII'nin UDG'nin erken fazı ile ilişkili olduğu görünmektedir (88, 103). PKC aktive edildiğinde Ca^{2+} girişinde bir artışa neden olan NMDA kanallarını fosforile ediyor gibi görünmekte iken (130, 131), CaMKII UDG'yi takiben kanal iletkenliğinde

artışa sebep olan AMPA reseptörlerini fosforile eder (132, 133) ayrıca UDG'nin erken fazı sinapsa yeni AMPA reseptörünün taşınması ile de ilişkilidir (134, 135).



Şekil 2.3. UDG ile ilişkili olan post-sinaptik moleküler mekanizmaların şematik sunumu

Diğer taraftan, cAMP aktivasyonu protein kinaz A (PKA) dahil olmak üzere, mitojenle-aktif olan protein kinaz (MAPK) yolu ve cAMP-yanıt element-bağlayan (CREB) proteininin fosforilasyonu yoluyla sinyal kaskadlarına yol açar. Bunların UDG'nin geç fazının altında yatan yeni proteinlerin sentezi ve gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (47, 110, 122, 136, 137).

Uzun dönemli güçlenme ile ilişkili başka önemli bir molekül beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) proteinidir. BDNF glutamaterjik nöronlarda hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik nöronlarda depolanır (138-141). Yüksek frekans ya da ilişkiyel nöral ateşleme sinapsın içine salgılanmasına yol açar ve pre-sinaptik ve post-sinaptik hücre membranı üzerindeki tirozin-ilişkili kinaz B (TrkB) reseptörlerine bağlanır (142). BDNF'nin presinaptik bağlanması terminal bölgede artmış mobilizasyon ve nörotransmitter kesecikler ile kenetlenmesi yoluyla nörotransmitter salınımlında artışla sonuçlanır (143-145). Post-sinaptik olarak TrkB reseptörlerinin BDNF aktivasyonu

NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu uyarır (146, 147). Aynı zamanda PKC, MAPK ve CREB de dahil olmak üzere pek çok farklı protein kinaz sinyal yollarının fosforilasyonunu ve akış yönünde aktivasyonunu sağlar (148-152). BDNF'in mevcut aktivasyonel etkileri erken UDG için önemli olabilir (153). Ancak, UDG indüksiyonu ayrıca BDNF'in post sinaptik sentezini uyarır (154, 155) ve bu UDG'nin geç fazı ile ilişkili bir süreç gibi görünmektedir (156-160), bu potansiyel olarak sinaptik ve dendritik morfolojinin değiştirilmesi yoluyla gerçekleşmektedir (161-163). Pang ve arkadaşları (160), daha sonra protein sentez inhibitörü anizomisin ile baskılanan UDG'nin, BDNF ile tekrar geriye döndürüldüğünü göstermiştir ve buna bağlı olarak BDNF'in protein sentezinde anahtar rol oynadığı belirtilmiştir.

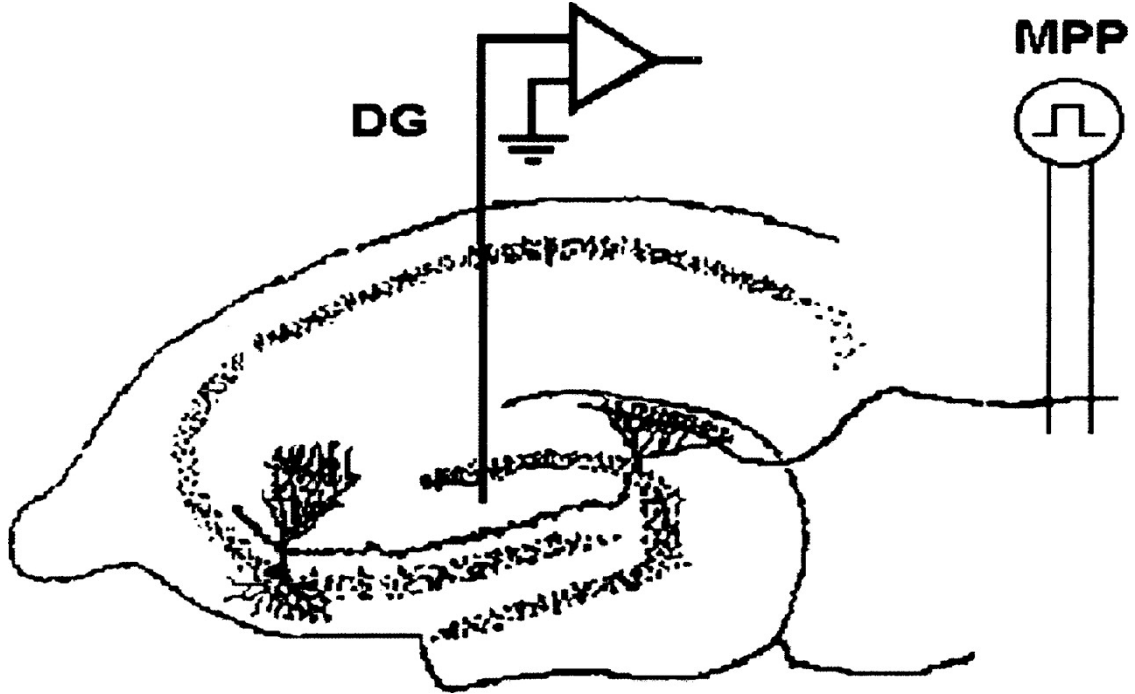
2.4.3. Uzun Dönemli Güçlenmenin Gözlendiği Beyin Bölgeleri

Uzun dönemli güçlenme ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarının çoğunluğu hipokampüse özellikle hipokampusun CA1 bölgesine odaklanmıştır. Bunun başlıca nedeni in-vitro hipokampal kesit hazırlanmasındaki manipülasyon ve kayıt kolaylığı ve bellek için Hebb kuramı olarak UDG'nin büyük ilgi odağı olmasıdır (93). Ancak, korteksin diğer bölgelerinde de UDG'nin oluşabildiği hakkında pek çok çalışma vardır. Bu bölgelerin visual (164-166), motor (167-169), işitsel (170) ve somatosensorial korteksler (171, 172), amigdala (94, 173, 174) ve medial genikulat nukleus (175) olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerdeki UDG hipokampal UDG ile karşılaştırıldığında bazı farklılıklar gösterir. Örneğin, neo-kortikal UDG'yi indüklemek çoğu zaman daha zordur, bunun aksine hipokampüste UDG'nin oluşumu doyumluğa ulaşmadan önce tekrarlayan devreler/denemeler gerektirebilir (176, 177). Bu farklılıklara rağmen, UDG sadece bellek için hipokampal bir nöral mekanizma olarak görünmemektedir. Aksine, korteksin geri kalan kısmı boyunca da sinaptik modifikasyon aracılığı ile deneyim-bağımlı gelişim için daha genel bir mekanizmadır (178-181). Öyle ki duysal deneyimi ile görsel korteksin gelişimsel değişikliğinin altında yatan mekanizmanın bu olduğu düşünülmektedir (182, 183). Ayrıca UDG'nin, hayvanlarda (184-186) ve insanlarda (101, 187) nosiseptif ağrı yolunun modülasyonu ile ilişkili mekanizmalardan biri olduğu hakkında da önemli kanıtlar vardır.

2.4.4. Dentat Girusta Uzun Dönemli Güçlenme

Dentat Girusta UDG, EC'den DG'a uzanan MPY ya da LPY uyarılarak ölçülebilir (Şekil 2.4.). EC piramidal hücre aksonları DG dendritleri üzerinde sinaps yapar ve DG

hücrelerini glutamat salınımı ile uyarır. Sinaptik plastisitenin bu formu NMDA-bağımlı plastisitedir ve CaMKII ve PKA dahil farklı sinyal yollarını içerir (188).



Şekil 2.4. Hipokampüste Uzun Dönemli Güçlenme kaydı sırasında elektrotların yerleşimi.

2.4.5. Eksitator Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon

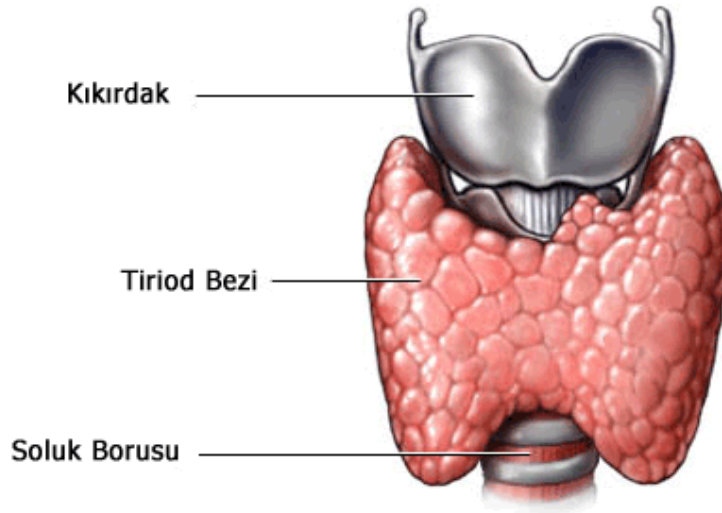
Bliss ve Lømo (92), popülasyon spike amplitüdündeki artıştan tamamıyla EPSP deki artışın sorumlu olmadığını belirtmişlerdir. Bu olgu, EPSP-spike potensiyalizasyon (E-S potensiyalizasyon), norepinefrin ile indüklenen - UDG (NE-UDG) çalışmaları da dahil sonraki UDG çalışmalarında da gözlenmiştir. Harley ve Neuman (196) da EPSP eğiminde anlamlı bir artış yokken spike da bir artış olduğunu belirtmişlerdir. İn vitro preparatlar kullanarak yapılan çalışmalarda her iki bileşenin potensiyalizasyonu tipik olarak gözlenmektedir (197); ancak Stanton ve Sarvey (198) EPSP deki artışın popülasyon spike'daki artışın sadece % 47'sinden sorumlu olduğunu bildirmiştir.

2.4.6. Uzun Dönemli Güçlenmenin Öğrenme ve Bellek İle İlişkisi

Uzun dönemli güçlenme ve öğrenme/bellek arasındaki bağlantı 1986 yılında, Richard Morris ve arkadaşları NMDA reseptör antagonisti 2-amino-5- fosfonopentanoik asit (APV) uygulayarak farelerde hem UDG indüksiyonunun hem de Morris su labirenti performansının bozulduğunu bildirmeleri ile belirlenmiştir (199). Daha sonra pek çok çalışmada UDG ve öğrenme/bellek arasındaki bağlantı için kanıtlar sağlamıştır (200-203).

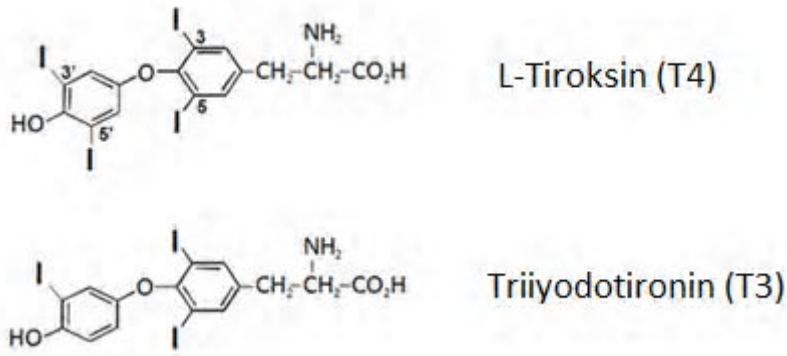
2.5. TİROİT BEZİ VE TİROİT BEZİ HORMONLARI

Tiroit bezi Şekil 2.5.'de gösterildiği gibi boynun ön tarafında, trakeanın ön ve yan duvarına gevşek bağ dokusu ile oldukça sıkı bir şekilde bağlıdır. Ağırlığı 20-25 g kadar olan bir iç salgı bezidir. Mikroskopik olarak incelendiğinde, santral lümeninde iyodinize tiroglobulin agregatı içeren sferik foliküllerden oluşmuştur. Foliküllerin çeperi tek sıralı epitel hücreleri ile çevrilmiştir. Bez istirahat halinde iken folikülü çevreleyen epitel hücreleri yassı ve folikül boşluğu geniştir. Bez aktif iken foliküller küçülür ve epitelyum hücreleri kübik bir biçim alırlar. Tiroit bezi kan damarlarınca çok zengindir. Birim zaman içinde ve bir gram doku ağırlığı başına bezden geçen kan miktarı, vücuttaki diğer bütün dokulardan fazladır (4-6 ml/g/dakika). Tiroit bezi dokuların normal fonksiyonu için gerekli olan metabolizma hızını düzenler. Vücut doku hücrelerinin oksijen kullanımını artırır, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesine yardım eder (204).



Şekil 2.5. Tiroit bezinin genel görünümü

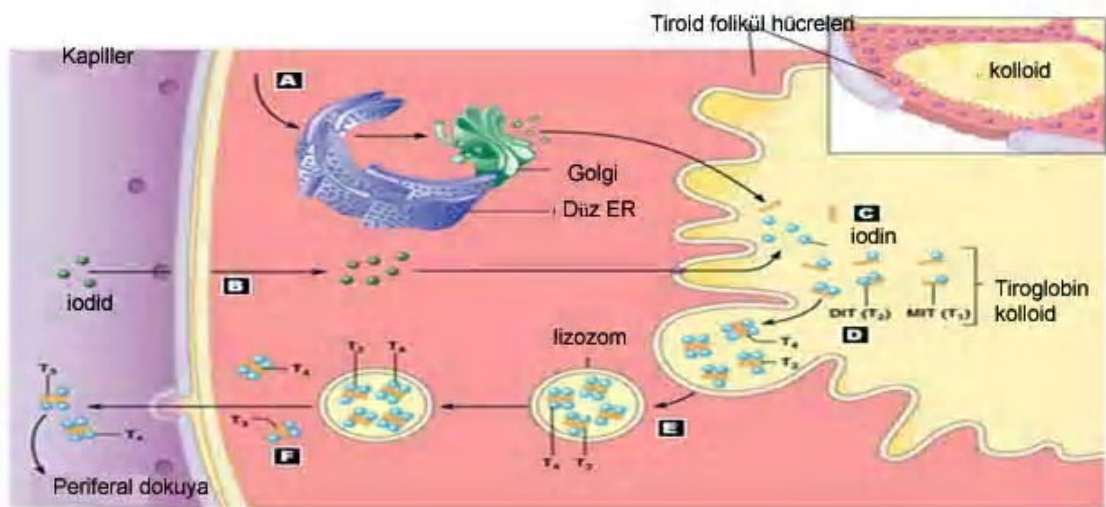
Tiroit hormonları iyodinize tirozinlerdir. Başlıca tiroit hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4)'dir. Tiroit hormonlarının kimyasal yapısı Şekil 2.6.'da gösterilmiştir. Tiroksin 4, triiyodotironin 3 iyot taşıyan aminoasitlerdir. İyot tiroit hormonlarının anahtar yapısal bileşenidir. İyodid (indirgenmiş formda, I^-) veya iyodad olarak su ve besinlerle alınır. Organik ve element halindeki iyot, sindirim ve emilim sırasında iyodide (I^-) indirgenir ve plazmada bu şekilde bulunur (204).



Şekil 2.6. Tiroit hormonlarının kimyasal yapısı

2.5.1. Tiroit Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması

Tiroit bezi folikül hücreleri, iyodidi aktif transport yoluyla dolaşımdan hücre içine alırlar. Tiroit stimüle edici hormon (TSH) iyodid aktif transportunu hızlandırır. Bez içinde, plazma ya da serumda bulunandan çok daha fazla iyodid bulunur. Hücreye giren iyodid, peroksidaz enzimi ile iyot ($2I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$) haline dönüştürülür. Tirozin molekülleri içeren tiroglobülin foliküler hücreler tarafından sentezlenir ve folikül lümenine ekzositoz ile salgılanır. İyot; tiroglobüline bağlı olarak bulunan tirozin moleküllerine bağlanır. Bu şekilde monoiyodotironin (MIT) ve diiyodotironin (DIT) meydana gelir (Şekil 2.7.). Aktif tiroit hormonları folikül yapılarındaki kolloid içinde bu iyotlu tirozinlerin bir araya gelmesi ile oluşur. İki molekül DIT'ın oksidatif olarak birleşmesi sonucu tetraiyodotironin (T4-tiroksin), bir DIT ile bir MIT'in birleşmesi sonucunda da triiyodotironin (T3) sentezlenir (204).



Şekil 2.7. Tiroit hormonlarının sentezi

Hücre içindeki lizozomal proteolitik enzimler; pinositozla hücre içine alınan kolloid içerisindeki T3 ve T4 hormonlarını tiroglobülinde ayırarak serbestleştirirler. T3 ve T4 sistemik dolaşıma geçer. Kana geçen bu hormonlardan çoğu T4 (% 90), az bir kısmı ise T3 (% 10)'tür. Fakat hem tiroit bezinde hem de diğer doku hücrelerinde T4'den bir iyot enzimatik bir reaksiyonla ayrılarak T3 oluşturulur (204). Tiroit hormonunun çoğunluğu karaciğer, böbrek ve kaslar tarafından alınır. Beyin, dalak ve gonadlar çok az tiroit hormonu alırlar. Tiroit hormonlarının periferik dokulara nasıl girdiği kesinlik kazanmamakla birlikte pasif difüzyon ile gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Yine muhtemelen, periferik dokularda hücre yüzeyinde tiroit hormonuna spesifik reseptörler olduğu düşünülmektedir. Hücre içinde tiroit hormonları ya sitoplazmada serbest halde kalırlar ya da düşük afiniteli sitozolik reseptörler ya da yüksek afiniteli nükleer mitokondriyal reseptörlere bağlanırlar (205).

2.5.2. Tiroit Hormonlarının Kanda Taşınmaları

Dolaşımda tiroit hormonları plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Tiroksinin % 0.04'ü, T3'ün % 0,4'ü plazma proteinlerine bağlanmadan serbest olarak taşınır. Başlıca üç tiroit hormon taşıyıcı protein mevcuttur: tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ya da diğer söyleyişle tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albümin. Tiroksin moleküllerinin yaklaşık % 75'i, T3 moleküllerinin yaklaşık % 70'i TBG'ye bağlı olarak dolaşıma girerler. T3 ya da T4'ün kalanının çoğu TBPA veya albümine bağlı olarak taşınırlar (205).

2.5.3. Tiroit Hormonlarının Genel Etkileri

Tiroit hormonları genel etkilerini çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlayarak göstermektedir. Bu yüzden vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış gözlenir. Bunların genel etkisi ise vücudun genel işlevsel aktivitesinde artıştır.

Tiroit hormonları hemen hemen bütün vücut dokularında metabolik aktiviteyi artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığında, bazal metabolizma hızı normalin yüzde 60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar.

Tiroit hormonlarının büyümeye genel etkileri vardır. İnsanda tiroit hormonlarının büyümeye etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Genç

kişilerde büyüme hızı büyük oranda artar. Hipotiroidili olanlarda büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroidili olanlarda ise çocuğun erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir (9).

Tiroit hormonları karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde etkilere sahiptir. Tiroit hormonları, ince bağırsaktan emilimini uyarır ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır. Bu etkiler, yüksek seviyelerdeki metabolik hızı elde etmek için gerekli enerjiyi sağlar ve tiroit hormonlarının tüm vücutta Na^+/K^+ ATPaz aktivitesini uyarmak olan temel etkilerinden biri ile uyumludur (206).

Tiroit hormonlarının ayrıca kalp-damar sistemi, mide-bağırsak hareketleri, merkezi sinir sistemi, kasların işlevi, uyku ve diğer endokrin bezler üzerine olmak üzere pek çok etkileri vardır.

2.5.4. Tiroit Hormonlarının Hipokampal Sinaptik Plastisiteye Etkisi

Tiroit hormonu seviyesinde intrauterin ve doğumdan sonraki erken dönemde oluşan değişikliklerin, başta beyin gelişimi olmak üzere nöronal işlevler üzerine olan etkisi iyi bilinmektedir. Hem yetişkin hipotiroidizmdeki hem de yetişkin hipertiroidizmdeki bulgular, hafif ya da subklinik olarak, bilişsel fonksiyonların elektrofizyolojik ve davranışsal göstergelerinde bozulmanın arttığını göstermektedir. Son zamanlarda ise bu hormonun yetişkinlerde merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri araştırılmakta ve özellikle hipokampal işlevlerdeki rolü aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Tiroksin veya propiltiourasil (PTU)'in kronik uygulandığı deney modellerinde yapılan çalışmalar, tiroit hormon düzeylerindeki değişikliklerin de hipokampal öğrenmeyi (18) ve hipokampal elektrofizyolojik yanıtları bozduğunu göstermektedir (19). Uzun süreli uygulamaya bağlı değişikliklerin; hormonun hücre içi reseptör kompleksinin oluşumu ile başlayan ve gen transkripsiyonunu etkileyen genomik etkilerinin sonucunda gerçekleştiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (18, 19). Uzun süreli uygulamaların etkisinin yanında hipokampus dokusuna doğrudan uygulanan tiroit hormonunun kısa süreli ve hormon-hücre içi reseptör etkileşimi ile başlatılmayan, non-genomik etkilerinin anlaşılması da önemlidir. Bu konuda oldukça kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar, yüksek frekanslı uyarı (YFU) sırasında uygulanan tiroksinin UDG yanıtlarını baskıladığını göstermektedir.

2.5.5. Tiroit Hormon Reseptörleri

Tiroit hormon reseptörleri, periferik dokularının çoğunda hücre çekirdeğinde bulunur. Tiroit hormon reseptörleri, östrojen, glukokortikoid ve retinoik asit reseptörlerinin de dahil olduğu geniş bir nükleer reseptör süperfamilyası üyesidir. Tiroit hormon reseptörlerinin, c-ERB-A-a ve b genleri (207, 208) tarafından kodlanan TR α ve TR β olmak üzere iki farklı izoformu vardır. Alternatif birleşme ve translasyon fonksiyonel olarak farklı bir düzine tiroit hormon reseptör proteini oluşmasını sağlar (209). Tiroit hormon reseptörleri, bir ligand-bağlama domaini ve bir DNA-bağlama domaini olmak üzere iki bölge içermektedir. Ligand-bağlama domaini T3'ün bağlandığı (210) ve böylece ko-aktivatörler veya ko-repressörler ile etkileşime girerek transkripsiyonda modifikasyonlara sebep olan domaindir (211). DNA-bağlama domaini, reseptörün hedef genin promoter bölgelerinde bulunan tiroit yanıt elemanı (TRE)'na bağlanmasını sağlar. Tiroit hormon reseptörleri, retinoik asit gibi yardımcı proteinlerle ilişki kurarak monomer, homodimer veya heterodimer şeklinde TRE'ye bağlanır (212). Tiroit hormon reseptörleri, DNA üzerindeki TRE'ye bağlanır. In vitro analizler TRE'nin tiroit hormon reseptörlerine özgülüğünün düşük olduğunu fakat bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu göstermiştir (213).

2.5.6. Tiroit Fonksiyon Bozukluklarının Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Yetişkin dönemde ortaya çıkan tiroit hastalıkları metabolik ve endokrin bozuklukların yanı sıra öğrenme ve bellek işlevleri gibi nörolojik ve davranışsal bozukluklara da sebep olmaktadır. Hipotiroidizm bilişsel ve nörolojik bozulmayla karakterli bir tabloya neden olduğu için tiroit hastalıkları ile ilgili çalışmaların çoğu bezin hipofonksiyonuna odaklanmıştır (214, 215).

Yetişkin dönem başlangıçlı hipotiroidide öğrenme, sözel ve uzamsal bellek işlerinde bozulma (215) ve depresyona eğilim (216) bildirilmiş; yetişkin hipotiroid sıçanlarda (217), Morris su tankında (218), hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek işlerinde kötü performans gözlenmiştir. Yetişkin dönem başlangıçlı hipertiroidi deney hayvanı modelleri ile daha az çalışılmış ise de uzamsal bellekte hipotiroidili hayvanlarda elde edilenle aynı yönde değişimler bildirilmiştir. Hipertiroidinin de bilişsel işlevleri bozduğu yönünde çalışmalar bulunmakla birlikte kısıtlı sayıdadır. Prenatal ve perinatal dönem başlangıçlı hipertiroidinin etkileri ise daha az çalışılmıştır.

2.5.7. Tiroit Hormonlarının Etki Mekanizması

Reseptörlerin yaygın dağılımı nedeniyle T3 ve T4'ün etkileri de yaygındır. Tiroit hormonları, hücre içinde birçok sitozolik proteine bağlanarak nükleusa taşınıp tiroit hormon reseptörlerine bağlanır (219). Ayrıca tiroit hormonları, integrinler gibi hücre yüzey proteinlerine de bağlanır (220). Bu hormonların en önemli etkileri, bütün dokularda oksijen tüketimini, metabolizma hızını ve ısı üretimini artırmasıdır (220, 221).

Tiroit hormonlarının genel etkisi gen transkripsiyonunu artırmaktır. Plazmada bulunan tiroit hormonlarının yaklaşık % 93'ü T4, % 7'si T3 olmasına karşın, doku düzeyinde tiroksinlerin hemen hemen hepsinden T3 oluşturmak üzere bir iyodür iyonu uzaklaştırılır. Hücre içi tiroit hormon reseptörlerinin T3'e ilgisi çok fazladır. Bu yüzden reseptörlere bağlanan tiroit hormonunun % 90'ından fazlası T3'tür (9).

Tiroit hormonlarının hücre içi reseptörleri üzerinden gen ekspresyonunu değiştirmesi ile ortaya çıkan etkiler tiroit hormonlarının klasik genomik etkileridir. Buna karşın, tiroit hormonlarının genomik olmayan etkileri de hızlı bir şekilde gerçekleşir ve transkripsiyonun ve protein sentezinin inhibisyonu tarafından etkilenmez. Böylece, tiroit hormonları hem genomik hem de genomik olmayan mekanizmalarla önemli fizyolojik etkiler ortaya koyarlar.

2.5.7.1. Tiroit Hormonlarının Genomik Etkilerinin Mekanizması

Nükleus içine giren tiroit hormonu ile reseptörlerin aktivasyonu, bazı genlerin transkripsiyonunu hızlandırarak spesifik mRNA'lar aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel bazı hücre proteinlerinin sentezini artırır. Hücre içi reseptörler, histon özelliğine sahip olmayan, asidik proteinlerdir (222), hormon-reseptör birleşmesi, hormon tarafından sentezi başlatılacak proteine ait mRNA sentezini hızla arttırmaktadır. Bu olay hücre içi reseptörlerin transkripsiyonunun hızlandırıldığını göstermektedir. T3 ile hücre içi reseptör kompleksinin transkripsiyon yönünden aktif kromatin ile ilişki kurduğu ileri sürülmektedir (223).

2.5.7.2. Tiroit Hormonlarının Non-genomik Etkilerinin Mekanizması

T3 birçok etkisini genomik olarak gerçekleştirirken bazı etkilerini transkripsiyon ve protein sentez inhibitörlerinden etkilenmeden non-genomik olarak meydana getirmektedir (224-226) . Tiroit hormonunun non-genomik etkisi plazma membranında,

sitoplazmada ve hücre organellerinde tanımlanmıştır. Bu etkiler; Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 'un düzenlenmesi, glukoz transportu, ERK/MAPK, PKC ve PKA'nın aktivasyonu, fosfolipaz C (PLC) ve fosfolipaz D (PLD)'nin aktivasyonu ile fosfolipid metabolizmasının düzenlenmesidir (227). Bu tip etkiler, tiroit hormonlarının hücre yüzey proteinlerine bağlanabilmesi ile mümkün olur. Plazma membranını geçemeyen agarozaya bağlı T4'ün G proteini ile eşlikli tiroit hormon membran reseptörünün etkisiyle MAPK'yı aktive ettiği gösterilmiştir (228). Tiroit hormonları, integrin $\alpha\text{V}\beta 3$ dışında tam olarak tanımlanmayan proteinlere de tutunurlar. İntegrin $\alpha\text{V}\beta 3$ 'ün T4'e güçlü bir şekilde bağlandığı, T3'e ise daha az oranda bağlandığı bilinmektedir (229). Tiroit hormonlarının integrine bağlanmasının hücre-ekstraselüler matriks etkileşimini etkilediği ve hızlı bir şekilde hücre içi sinyal iletim süreçlerini başlattığı düşünülmektedir. Tiroit hormonları, hücre içerisindeki birçok sitozolik proteinler ile de bağlanır (230-233). Bu sitozolik proteinlerin çoğu enzim özelliği olan proteinlerdir. Böylece tiroit hormonlarının bu proteinlere bağlanması proteinlerin enzimatik fonksiyonlarını etkileyebilir (234). Tiroit reseptörleri nükleer olarak lokalize olduğu zaman tiroit hormonları bulunmasa bile sitoplazmada bazı küçük fraksiyonlar görülebilir. Tiroit reseptör izoformlarından biri olan TR β , tiroit hormonu uygulanan hücrelerde sinyal iletiminde görev alan MAPK ile bir kompleks oluşturabilir. Tiroit hormonları tarafından MAPK'ın hızlı aktivasyonu için bu kompleks önemlidir (235). Ayrıca ligand bağlanmamış TR β , fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ile etkileşime girerek sinyal iletim yolağını aktive eder (236, 237). Böylece TR β , bu ve benzeri sitozolik proteinlerle etkileşime girerek tiroit hormonlarının non-genomik etkilerini düzenleyici bir fonksiyon görür (238).

T4'ün G proteini-ile eşleşen membran reseptörü (GPCR) ile etkileşerek hızlı bir şekilde nükleer tiroit reseptörlerinin serin fosforilasyonunu sağladığı kabul edilmektedir (239). Önerilen bu model, tiroit hormonlarının hücre mebmran reseptörleri ile düzenlenen non-genomik etkilerini MAPK ve PI3-kinaz sinyal iletim kaskadı ile gerçekleştirdiklerini açıklamaktadır (240, 241). Bu modele göre, 10-30 dakikalık bir zaman zarfında T4 hücre membranında konumlanmış olan GPCR'ye bağlanır (242), tirozin fosforilasyonu, MAPK'ın aktivasyonu ve nükleusa translokasyonu ile sonuçlanan PKC, Ras, Raf1 ve MEK'i aktifleştirir ve sırayla tiroit reseptörlerinin ikinci çinko uzantısındaki bir serin kalıntısını fosforiller (243, 244). Bu fosforilasyon tiroit reseptörlerinin ko-repressör (SMRT) ve nükleer reseptör ko-represör (NCoR)'den ayrılmasıyla, azalmış proteaz

aktivitesi ve transkripsiyon aktivitesinde artışla sonuçlanır (245) ve retinoid X reseptör (RXR) heterodimerizasyonunu düzenler (246). Nükleer MAPK/tiroit reseptör kompleksinin transkripsiyone aktiviteyi düzenlemek için p53'e bağlandığı ve fosforile ettiği gösterilmiştir (247). Paralel bir yolda, T4 tarafından aktive edilen MEK, nükleer translokasyona, daha sonra MAPK tarafından serin fosforilasyonuna ve gen transkripsiyon aktivasyonuna neden olan sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü 1 (STAT1) ve sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3)'deki tirozin kalıntıları fosforiler (248). Böylece tiroit hormonları non-genomik olarak STAT, p53 ve tiroit reseptörü olmak üzere en az üç farklı yoldan gen transkripsiyonunu etkiler. Bu şekilde yapılmış olan çalışmalar tiroit hormonlarının non-genomik etkilerinin çok yaygın olduğunu ve birçok farklı hücre tipinde çok sayıda fizyolojik süreçleri kapsadığını göstermektedir. Bununla beraber membranla ilişkili herhangi bir tiroit reseptör izoformu tanımlanamamış ve klonlanamamıştır bu yüzden hala tartışmalıdır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.DENEY HAYVANLARI ve GRUPLANDIRMA

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenen TYL-2014-5377 nolu proje kapsamında ve Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 12.03.2014 tarih ve 14/037 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretilen *Wistar albino* cinsi 16 adet 220-240 gr ağırlığında 120-150 günlük yetişkin dişi sıçan, 96 adet 180-200 gr ağırlığında 60 günlük yavru erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Sıçanlar; Maternal Hipertiroidili Yavrular (MHY, n=24), Emzirme Döneminde Hipertiroidi Oluşturulan Annelerin Yavruları (EDHAY, n=24), Genç Erişkin Hipertiroidi (GEH, n=24) grubu ve Kontrol (K, n=24) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ayrıca MHY, EDHAY, GEH ve K grupları Morris su tankı testi (n=16), UDG kayıtları (n=8) için kendi içinde rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için etik ilkelere özen gösterildi.

Grupların Oluşturulması

1. Hipertiroidili gebe sıçan (HGS) oluşturma işlemi: 8 adet 4 aylık yetişkin dişi sıçanda hipertiroidi oluşturmak için 21 gün süre ile 0.2 mg/kg dozda İp olarak L-tiroksin uygulandı (249). Hipertiroidi oluşturulan sıçanlara gebelik ve emzirme dönemi süresince L-tiroksin uygulamasına devam edildi.

2. Hipertiroidili emziren anne (HEA) oluşturma işlemi: Doğum yaptıktan hemen sonra laktasyon dönemindeki anne sıçanlara 21 gün süre ile 0.2 mg/kg dozda İp olarak L-tiroksin uygulandı ve L-tiroksin uygulaması yavrular süttten kesilene kadar devam ettirildi.

3. Maternal hipertiroidili yavru (MHY) gruplarının çalışılması: Hipertiroidi oluşturulmuş sıçanlardan doğan erkek yavrular 2 aylık olunca çalışmaya alındı. 2 grup oluşturularak gruplardan birinde Morris su tankı testi ile öğrenme ve bellek performansı değerlendirildi (n=16), ikincisinde UDG kayıtları alınıp analiz edildi (n=8).

4. Emzirme döneminde hipertiroidi oluşturulan annelerin yavruları (EDHAY) gruplarının çalışılması: Hamilelik döneminde hipertiroidi oluşturulan annelerin yavruları için yapılan çalışmalar aynı şekilde iki aylık genç erişkin olduklarında kendi içinde iki gruba ayrılarak bu gruplarda da gerçekleştirildi.

5. Gen erişkin dönem hipertiroidi (GEH) gruplarının çalışılması: Bu grupta sağlıklı anne sıçanlardan doğan yavru sıçanlar (n=24), 39 günlük iken başlanıp 21 gün boyunca L-tiroksin uygulandı. Yavru sıçanlar 2 aylık olduklarında; diğer yavru gruplar için yapılan çalışmalar bu grup için de gerçekleştirildi.

6. Kontrol (K) gruplarının çalışılması: Sağlıklı anne sıçanlardan doğan yavru sıçanlar hiçbir uygulama yapılmadan 2 aylık olduklarında; diğer yavru gruplar için yapılan çalışmalar bu grup için de gerçekleştirildi.

3.2. HİPERTİROİDİ OLUŞTURMA ve PLAZMA T4 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Hipertiroidi oluşturmak için sıçanlara 21 gün boyunca 0,2 mg/kg/gün dozda olacak şekilde L-Tiroksin çözeltisi uygulandı (249-251). Bu dozda uygulama yapabilmek için L-Tiroksin çözeltisini 0,1 N NaOH çözeltisi içerisinde 5 mg/ml konsantrasyonda hazırlandı. 1 ml miktarda hazırlanan bu çözelti kullanılacağında 1/67 oranında SF ile dilüe edildi. Ardından dilüe edilmiş L-Tiroksin çözeltisi 1 ml'lik ppd enjektör ile 200 gr.'lık hayvana 0,4 ml hacimde enjekte edildi.

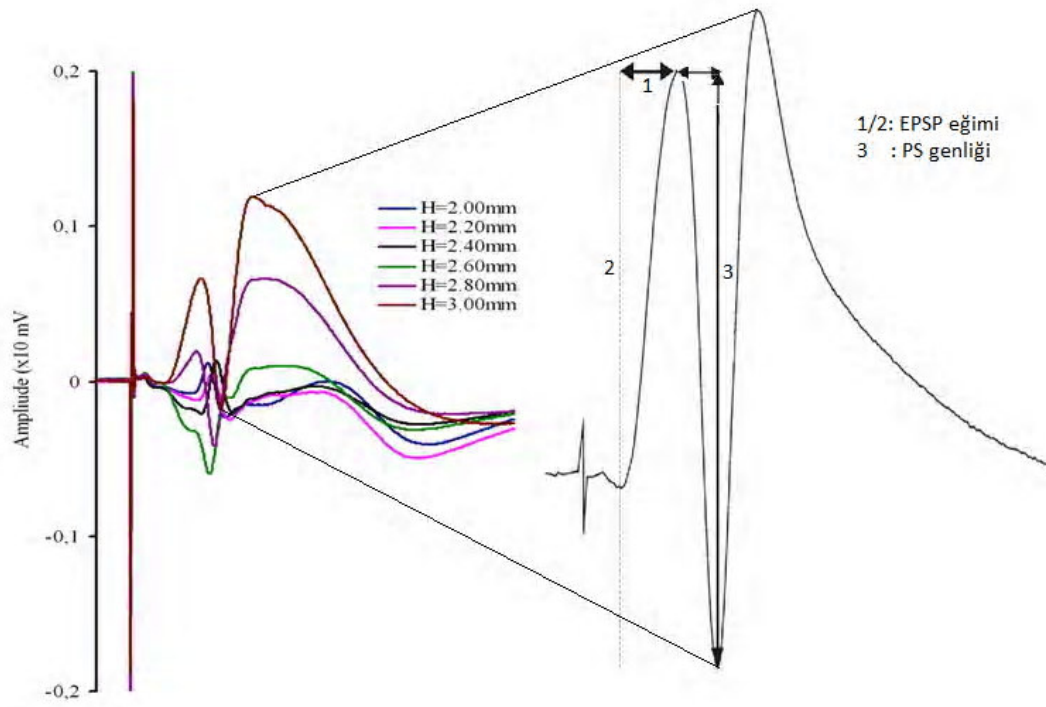
Plazma T4 düzeylerinin ölçümü için; MHY, EDHAY, GEH ve K grubuna ait sıçanlardan her bir grup için uygulanan deneyler bittikten sonra heparinli tüp içine alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar -80°C'de saklandı. Ölçümler

ticari ELISA kiti (GenWay Biothech Inc, San Diego, CA) kullanılarak Multiskan™ FC Microplate Photometer ile ölçüldü. Ticari kitin el kitabına göre kitin alt sınır ölçüm değeri 0.269 µg/dl ve varyasyonu % 5,2 idi.

3.3. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYITLARININ ALINMASI

Sıçanlar 1,2 g/kg dozda İp ürethan uygulaması ile anestezi edildikten sonra kulak ve ağız çubukları vasıtasıyla sabitlenerek stereotaksik sisteme (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) yerleştirildi. Daha sonra cerrahi prensiplere uyularak kafa derisi üzerinde yapılan orta hat kesisi ile kafatasına ulaşıldı. Kafatasına ulaştıktan sonra bregma işaretlendi ve sağ hemisferin kraniyumunda hipokampus üzerine denk gelecek şekilde oval şekilde bir pencere açılacak şekilde kafatası parçası çıkarıldı. Bregma referans alınarak bipolar uyarıcı elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 µm çaplı, ucunun yüzeyi izole edilmiş) medyal perforan yol uyarımı için; koordinatları bregmaya göre mm: - Anterior - Posterior (AP) : 6.5; Medial - Lateral (ML) : 3.8 olacak şekilde yerleştirildi. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlandı. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, Sutter Instrument Co, USA) ile hazırlanan ve içi 3M NaCl ile doldurulan cam mikropipet (uç direnci 2–10 MΩ) kayıt için ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmaya göre mm: AP: -3.5, ML: 2.15) yerleştirildi. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına kondu ve referans elektrot olarak kullanıldı. NaCl ile doldurulan mikropipet içine kayıt elektrodu olarak yerleştirilen klorlanmış gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükselteci (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı (18).

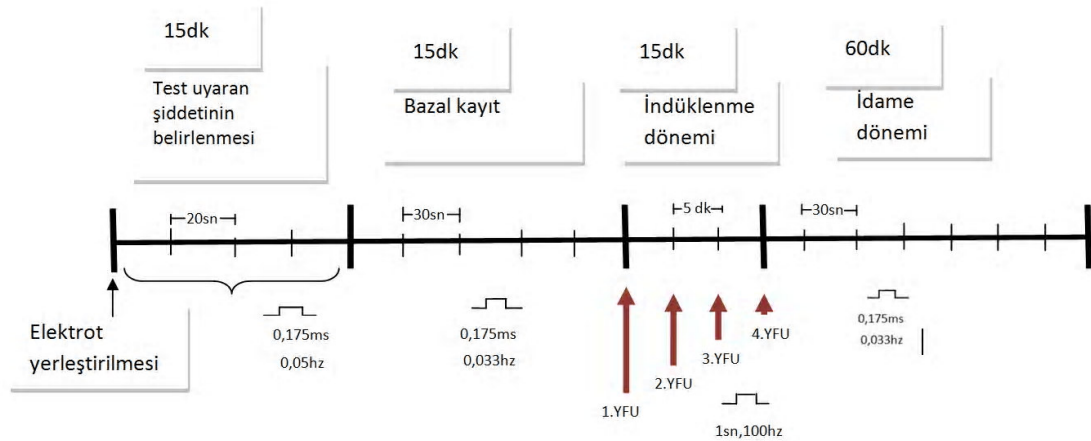
Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) olarak tanımlanan pozitif yönlü bir sapmayı takip eden ve populasyon spike (PS) olarak tanımlanan maksimum negatif yönlü sapma elde edilene kadar derin yapılara indirildi (18). Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırılarak en büyük cevap elde edildi. Bütün deneylerde ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,5 mm kayıt elektrodu için 3 mm idi. Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite-UDG kaydı, Şekil 3.1.'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite kaydı

Elektrotların yerleştirilmesinden sonra 15 dakika süresince akım şiddeti 0,1 mA'den 1,5 mA'e kadar 0,2 mA'lik adımlarla artırılan 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek Input – Output (I/O) eğrileri elde edildi. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendi. Maksimum PS genişliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyarın şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı (44, 45).

Test uyarın şiddetinde bir uyarı 30 sn'de bir verilerek 15 dakika süreyle bazal kayıt alındı. Bazal kaydın ardından indüksiyon dönemi olarak tanımlanan süre için 5'er dakika ara ile 100 Hz frekansında 1 sn süren dört yüksek frekanslı uyarın (YFU) ile UDG indüklendi. Son YFU'yu takiben toplam idame dönemi olarak tanımlanan 60 dakikalık sürede 30 sn'de bir test uyarın şiddetinde uyarı ile uyarıma devam edildi. YFU dönemindeki UDG yanıtlarının ortalaması indüksiyon dönemi, son YFU verilmesini takiben deneyin sonuna kadar elde edilen UDG yanıtlarının ortalaması ise idame dönemi yanıtı olarak belirlendi (49). UDG kaydı deney protokolü şematik olarak Şekil 3.2.'de sunulmuştur.



Şekil 3.2. UDG kaydı deney protokolü şeması

3.4. MORRIS SU TANKI TESTİ UYGULAMASI

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

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

Morris Su Tankı ile uzamsal öğrenmenin değerlendirilmesi 5 günlük bir sürede gerçekleştirildi. İlk 4 gün öğrenme periyodu ve 5. gün test periyodu olarak çalışıldı. Her sıçan, ardışık 4 gün ve her gün 20 dakika aralıklarla 4 kez öğrenme denemelerine tabi tutuldu. Öğrenme denemelerinde, sıçanlar her gün farklı bir kadrandan başlamak koşuluyla ve her denemede farklı bir kadrandan suya bırakılıp 1 dakika içinde platformu bulması beklendi. Bu süre içerisinde platformu bulamaması durumunda, sıçan platforma yönlendirilip, tedirgin etmemeye özen gösterilerek platformun üzerine bırakıldı. Platformu bulup üzerine çıkan ya da platform üzerine yardımla çıkarılan sıçanın 20 sn süreyle platform üzerinde kalması ve görsel ip uçlarını tanıması sağlandı. Daha sonra platform üzerinden alınan sıçanlar kurularak kafeslerine yerleştirildi. Son öğrenme denemesinden 24 saat sonra platform kaldırılarak bellek performansının değerlendirilmesi için test periyodu çalışıldı. Test periyodunda sıçanın 2 dakika süresince serbest yüzmesine izin verildi. Bu periyotda sıçanın hedef kadranda geçirdiği sürenin diğer kadrarlarda geçirdiği toplam süreye oranı belirlendi ve elde edilen değer bellek performansının değerlendirilmesinde veri olarak kullanıldı (33-35).

Su tankı deneylerinin bitiminde sıçanlar anestezi edilerek kan örnekleri alındı.

3.6. Veri Analizi ve İstatistik

Eksitator Post Sinaptik Potansiyel dalgasının eğimi; dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80'si olacak şekilde hesaplandı. PS genliği ilk pozitif yükselti ve sonraki negatif yükselti arasındaki fark olarak hesaplandı. Başlangıçtaki 15 dakikalık bazal kayıt süresinde tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinin ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; YFU sonrasındaki her EPSP ve PS eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilen değerlerin yüzdesi cinsinden hesaplandı. UDG'nin indüksiyonu için YFU sırasında oluşan eğim ve genliklerinin, indüksiyon döneminden sonra 60 dakika süreyle kaydedilen idame dönemi için ise son YFU'dan deney sonuna kadarlık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygunluk durumu dikkate alınarak Mann-Whitney U testi, unpaired Student *t*-testi ve Tek Yollu ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi.

Morris Su Tankı testi sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS Version 16 paket programı ile Windows 7 Bilgisayar programında günler arası karşılaştırmalarda tekrarlı

ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edildi.

4. BULGULAR

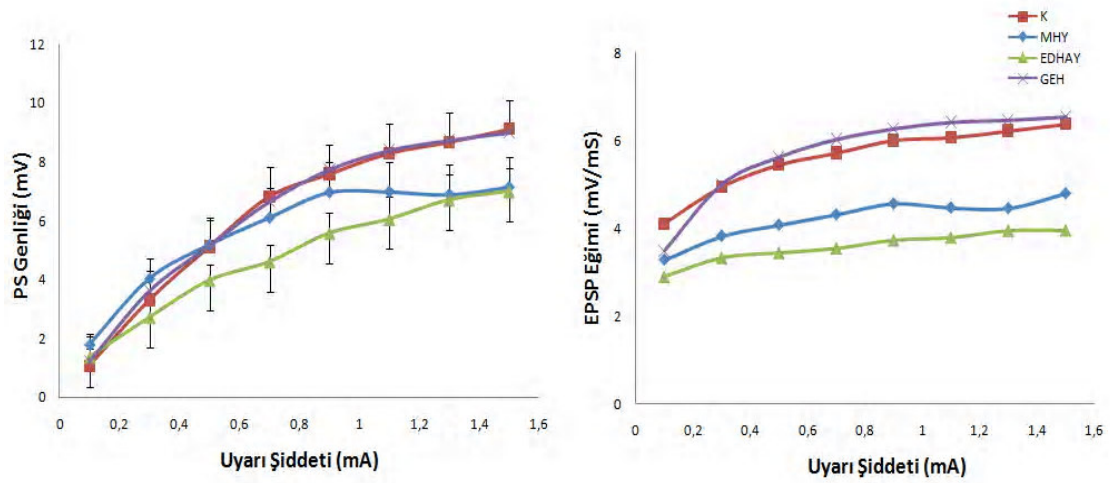
4.1. TİROİT HORMON DEĞERLERİ

Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucu; HGS ve HEA sıçanların plazma serbest T4 seviyeleri kontrol grubundan ($F_{0,263}=1,460$; $p=0,263$) farklı bulunmadı. MHY, EDHAY, GEH ve K grubu sıçanlar için plazma T4 seviyeleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulundu ($F_{3,23}=29,400$; $p < 0,001$). MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanların plazma T4 düzeyleri (sırası ile $2,898\pm0,09$, $3,105\pm0,14$, $2,813\pm0,10$) olarak belirlendi ve K grubuna ($1,635\pm0,18$) göre anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0,001$).

4.2. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI

4.2.1. Farklı Uyaran Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değerleri ve EPSP Değişimi İçin Eğim Değerleri

Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyari şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında PS genliklerinin ve EPSP eğimi değerlerinin değişimleri Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyari şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerlerinin değişimleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Döneminde Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

Verilerin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile değerlendirilmesi uyarı şiddeti arttıkça PS genliğinin arttığını ($F_{3,33}=1,779$; $p<0,001$); hipertiroidi durumunun bu artışı etkilemediğini ($p>0,05$) ortaya koydu. PS genliklerinin değerleri rakamsal olarak Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. K, MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin değerleri (mV)

	Populasyon Spike Genliği (mV)				
Uyaran Şiddeti (mA)	K Grubu (n=8)	MHY Grubu (n=8)	EDHAY Grubu (n=8)	GEH Grubu (n=8)	p Değerleri
0,1 mA	1,08±,18	1,78±,36	1,33±,28	1,21±,30	0,172
0,3 mA	3,31±,44	4,02±,69	2,69±,46	3,61±,60	0,175
0,5 mA	5,11±,49	5,18±,83	3,95±,53	5,15±,50	0,315
0,7 mA	6,81±,74	6,10±,98	4,58±0,57	6,64±,60	0,202
0,9 mA	7,57±,68	6,96±,1,04	5,55±,70	7,73±,61	0,233
1,1 mA	8,28±,80	6,98±1,01	6,03±,76	8,38±,75	0,229
1,3 mA	8,66±,81	6,88±1,03	6,69±,85	8,73±,87	0,343
1,5 mA	9,1±,83	7,14±1,00	6,98±0,78	8,99±,97	0,356

- Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
- Farklı uyaran şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının PS genlikleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).
- MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

EPSP-I/O eğrilerine hipertiroidinin etkisini belirlemek için yapılan tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi; uyaran şiddeti arttıkça EPSP eğiminin arttığını ($F_{3,33}=3,950$; $p<0,001$), hipertiroidi durumunun bu artışı etkilediğini ($F_{1,3}=3,330$; $p<0,05$) gösterdi. EPSP eğimi değerleri rakamsal olarak Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. K, MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyari şiddetleri ile oluşan EPSP değişimlerinin eğim (mV/ms) değerleri

	EPSP Değişimi Eğim Değerleri (mV/ms)				
Uyaran Şiddeti (mA)	K Grubu (n=8)	MHY Grubu (n=8)	EDHAY Grubu (n=8)	GEH Grubu (n=8)	p Değerleri
0,1 mA	4,11±,32	3,28±,35	2,91±,54	3,50±,43	0,803
0,3 mA	4,94±,33	3,82±,42	3,33±,66	5,01±,32	0,106
0,5 mA	5,44±,35	4,07±,46	3,45±,60	5,63±,47	0,030
0,7 mA	5,71±,36	4,31±,53	3,55±,62	6,03±,48	0,017
0,9 mA	5,99±,40	4,56±,55	3,74±,66	6,27±,51	0,025
1,1 mA	6,06±0,40	4,46±,53	3,79±,66	6,42±,52	0,017
1,3 mA	6,21±,42	4,45±,53	3,95±,68	6,49±,51	0,018
1,5 mA	6,36±,44	4,79±,54	3,96±,60	6,54±,54	0,021

- Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
- Uyari şiddetinin farklı değerlerine karşılık oluşan EPSP değişiminin eğim değerleri için gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ($F_{1,3}=3,330$; $p<0,05$)
- MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

4.2.2. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları

İndüksiyon ve idame dönemlerine ait ortalama PS genliği ve ortalama EPSP eğimi güçlenme değerleri Tablo 4.3.'de sunulmuştur.

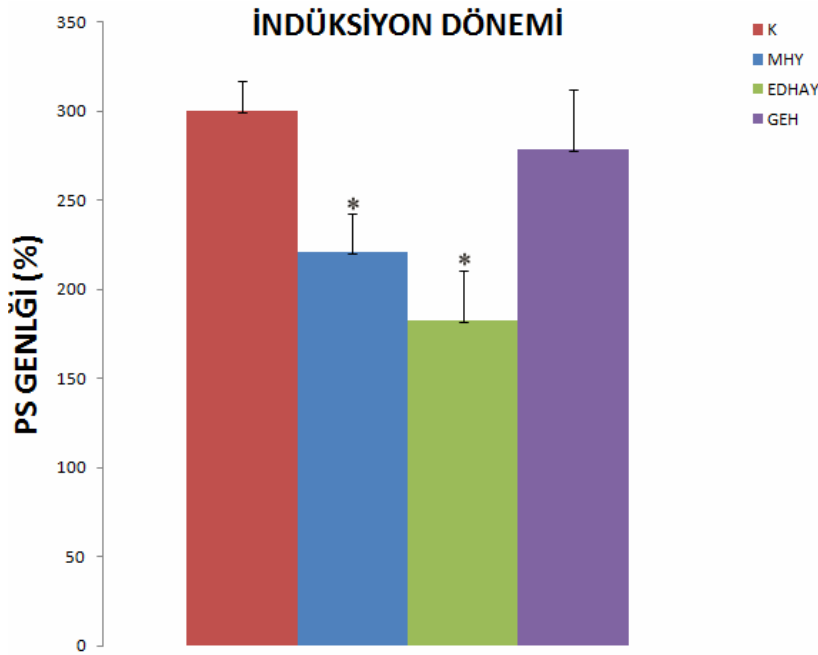
Tablo 4.3. K, MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda indüksiyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliği ve EPSP eğimi ortalama değerleri

	K Grubu (n=8)	MHY Grubu (n=8)	EDHAY Grubu (n=8)	GEH Grubu (n=8)
Ortalama PS genliği (mV)	İNDÜKSİYON DÖNEMİ 300±16	221±21*	182±27*	278±33
	İDAME DÖNEMİ 268±16	207±23*	139±22*	252±26
Ortalama EPSP eğimi (mV/ms)	İNDÜKSİYON DÖNEMİ 148±4	129±10	115±14	130±5
	İDAME DÖNEMİ 130±6	110±10	93±12	120±6

- Değerler (%) ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
- MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.
- * $p<0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.3.'te görüldüğü gibi; PS genliği dört YFU'nun verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde, kontrol grubunda %300,6075±16,12741, MHY grubunda %221,0898±21,36501, EDHAY grubunda %182,945±27,84357, GEH grubu sıçanlarda % 278,3503±33,49122 oranında potansiyelize olmuştur. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $F_{3,33}=6,746$; $p < 0,001$) göstermiştir. Ancak K grubu ile GEH grubu arasında sayısal fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p>0,05$) bulunmamıştır.

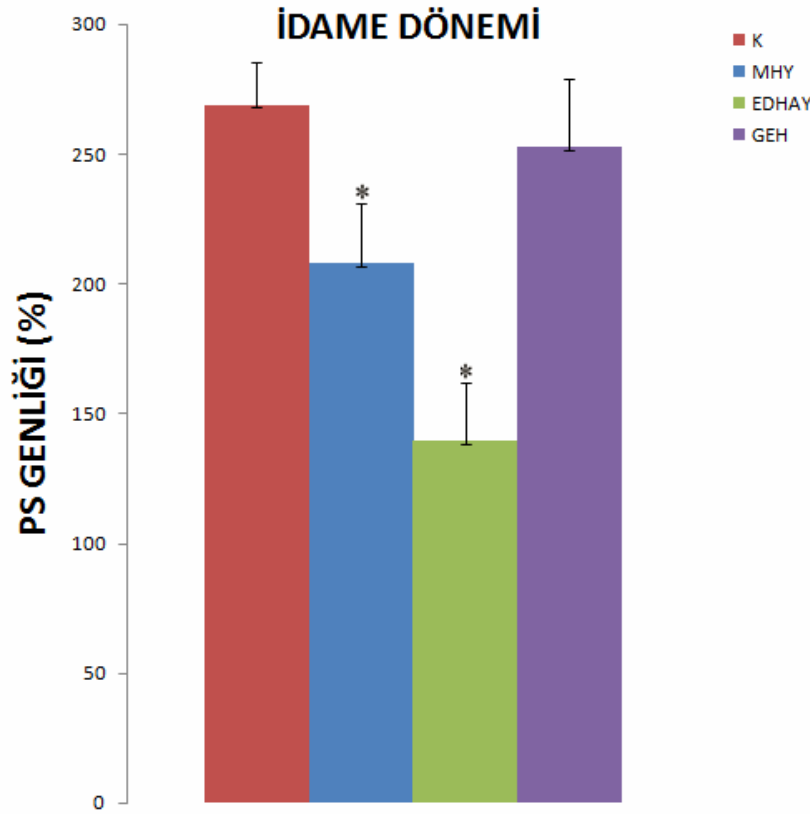
İndüksiyon dönemi PS genliği % değerleri Şekil 4.2.'de sunulmuştur.



Şekil 4.2. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 4.2.'de görüldüğü üzere; PS genliği dört YFU verilen 15 dakikalık indüksiyon döneminde, kontrol grubunda $300,6075 \pm 16,12741$, MHY grubunda $221,0898 \pm 21,36501$, EDHAY grubunda $182,945 \pm 27,84357$, GEH grubu sıçanlarda $278,3503 \pm 33,49122$ oranında potansiyelize olduğu belirlendi. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $F_{3,33}=6,746$; $p < 0,001$) gösterdi.

PS genliği idame dönemi değerleri Şekil 4.3.'de sunulmuştur.

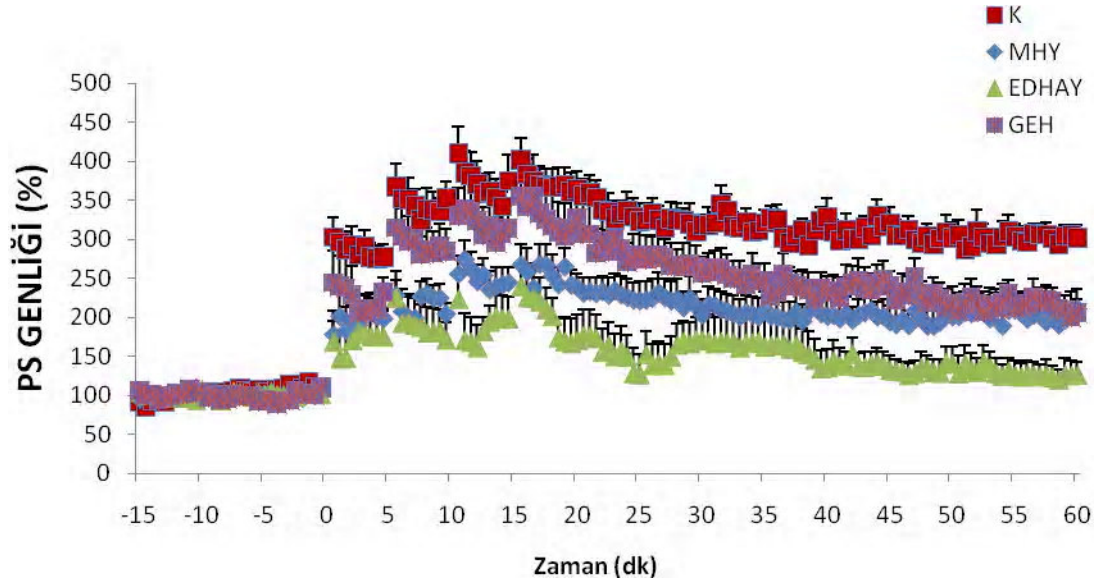


Şekil 4.3. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki ortalama PS genliği değerleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavruslar, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavrusları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

* $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

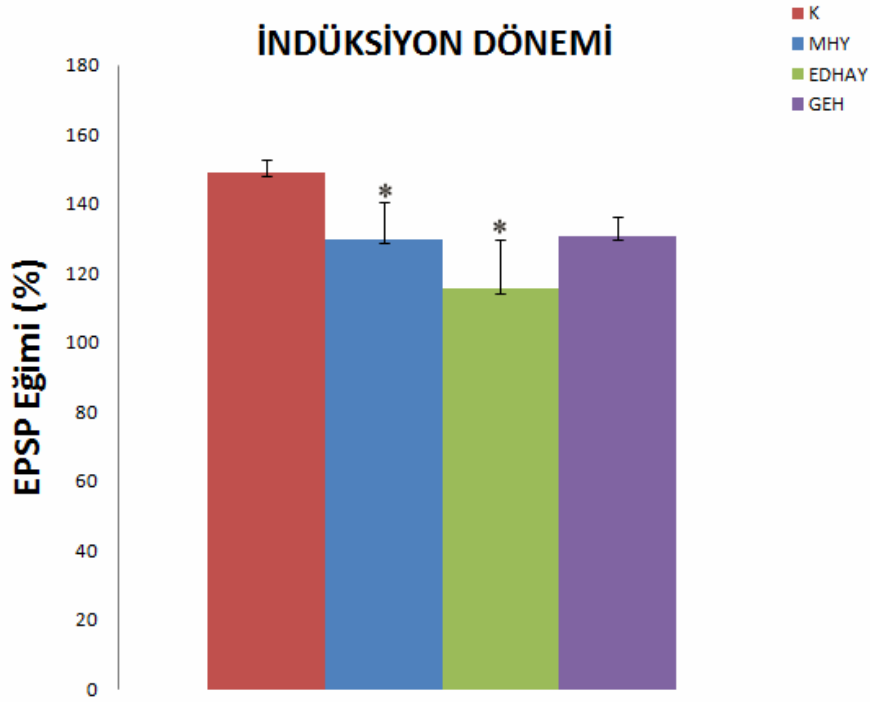
Şekil 4.3.'te görüldüğü üzere; PS genliği son YFU verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde, kontrol grubunda % $268,9676 \pm 16,31934$, MHY grubunda % $207,5902 \pm 23,74508$, EDHAY grubunda % $139,467 \pm 22,60807$, GEH grubu sıçanlarda % $252,4225 \pm 26,32959$ oranında potansiyelize oldu. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $F_{3,33} = 15,085$; $p < 0,001$) ortaya koydu. Ancak K grubu ile GEH grubu arasında sayısal fark olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) değildi.

Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında kontrol ve deney grubu sıçanlara ait PS genliklerinin deney süresince olan değişimi Şekil 4.4.'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Populasyon Spike genlik değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait PS genliklerinin ortalamaları (her bir grup için n=8-9). 0 anı ilk YFU (100 Hz, 1sn) verildiği an. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

EPSP eğimi indüksiyon dönemi değerleri Şekil 4.5.'de sunulmuştur.

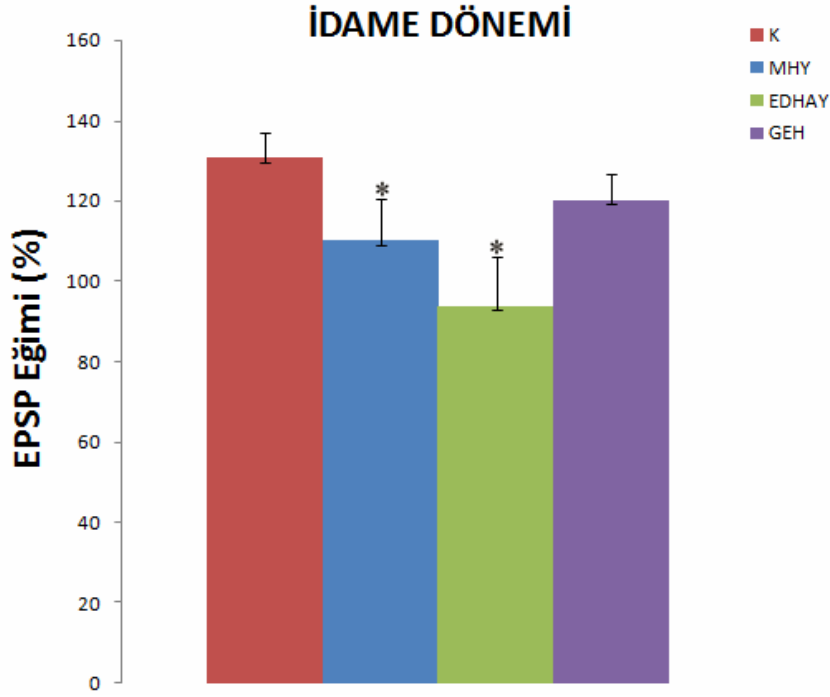


Şekil 4.5. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının indüksiyon dönemlerindeki ortalama EPSP eğimi değerleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

* $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 4.5.'te görüldüğü üzere; EPSP eğimi dört YFU verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde, kontrol grubunda $\% 148,8773 \pm 4,094545$, MHY grubunda $\% 129,7302689 \pm 10,69792931$, EDHAY grubunda $\% 115,3964 \pm 14,1860658$, GEH grubu sıçanlarda $\% 130,5913 \pm 5,831526$ oranında potansiyelize oldu. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu ($F_{3,33}=15,085$; $p < 0,001$) ortaya koydu. Ancak K grubu ile GEH grubu arasında sayısal fark olmasına rağmen anlamlı bir farklılık ($p > 0,05$) gözlenmedi.

EPSP eğimi idame dönemi değerleri Şekil 4.6.'de sunulmuştur.

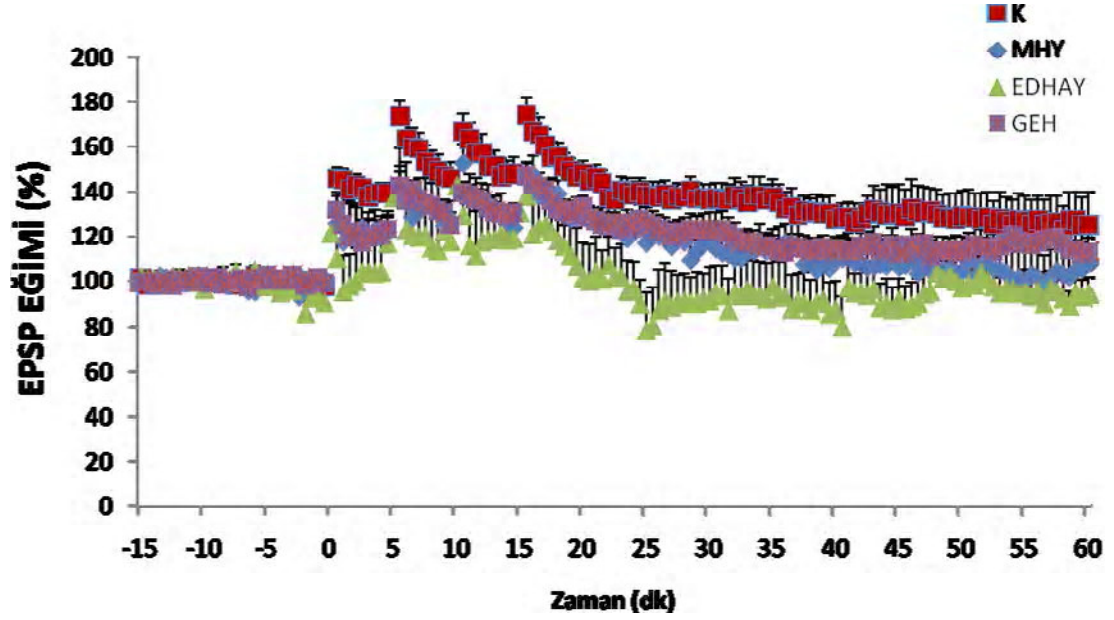


Şekil 4.6. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri. MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

* $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 4.6.'da görüldüğü üzere; EPSP eğimi son YFU verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde, kontrol % $130,7412 \pm 6,227657$, MHY grubunda % $110,053205 \pm 10,42588301$, EDHAY grubunda % $93,92886 \pm 12,07254582$, GEH grubu sıçanlarda % $120,2226 \pm 6,626725$ oranında potansiyelize oldu. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (EPSP için; $F_{3,33} = 6,003$; $p < 0,001$) ortaya koydu. Ancak K grubu ile GEH grubu arasında sayısal fark olmasına rağmen anlamlı bir farklılık ($p > 0,05$) gözlenmedi.

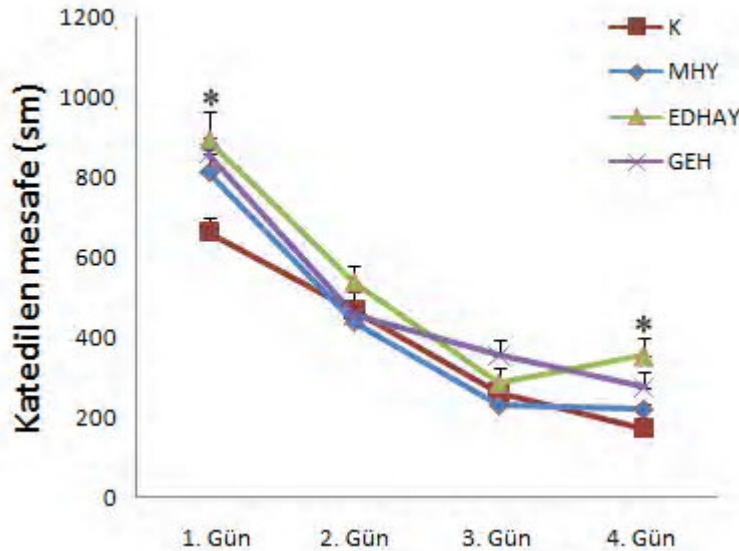
Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney grubu sıçanlara ait EPSP eğimlerinin deney süresince olan değişimi Şekil 4.7.'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve deney gruplarına ait Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında EPSP eğimlerinin ortalamaları (her bir grup için n=8-9). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar.

4.3. MORRIS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI

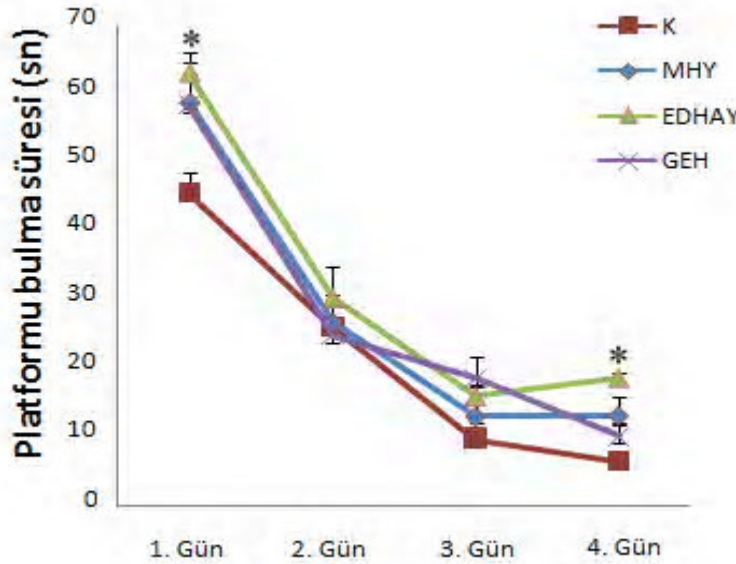
Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında kat ettiği toplam yol uzunluklarının ortalama değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.8.'de sunulmuştur.



Şekil 4.8. Gruplar için öğrenme periyodundaki her bir günde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 4.8.'de görüldüğü üzere kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında kat ettiği toplam yol uzunluklarının ortalama değerlerinin 1. günden 4. güne doğru anlamlı düzeyde azalma gösterdiği ($F_{3,198}=144,262$; $p < 0,001$) bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar, anlamlı olmayan günXgrup etkileşimi ($F_{9,198}=1,608$; $p > 0,05$) gözlemlendiğinden tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapıldı. 1.gün için karşılaştırma yapıldığında; deney grubu sıçanların kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($F_{3,69}=4,093$; $p < 0,001$) daha uzun mesafe kat ederek platformun yerini buldukları belirlendi. 2. ve 3. gün ise kontrol grubu ve deney grubu sıçanlar arasında platformu bulmak için kat edilen yol açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). 4. gün öğrenme denemelerinde kontrol grubu ile MHY grubu arasında ($p > 0,05$) anlamlı bir farklılık bulunmadı. GEH ($F_{3,69}=6,220$; $p < 0,001$) ve EDHAY ($F_{3,69}=6,220$; $p < 0,001$) grubu sıçanların ise K grubuna göre anlamlı derecede daha fazla yol kat ederek platformun yerini buldukları belirlendi.

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında geçirdikleri sürelerin ortalama değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.9.'da sunulmuştur.

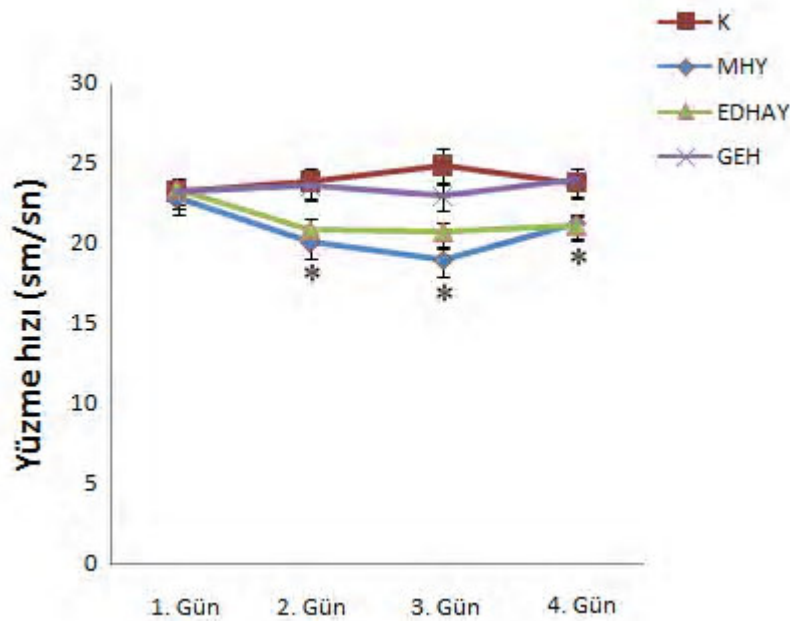


Şekil 4.9. Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p<0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulma sürelerinin ortalama değerleri incelendiğinde her bir grup için 1. günden 4. güne doğru anlamlı düzeyde kısalma olduğu ($F_{3,198}=131,726$; $p<0,001$) bulunmuştur. Anlamlı olmayan günXgrup etkileşimi ($F_{9,198}=1,003$; $p>0,05$) gözlemlendiğinden tek yönlü ANOVA testi ile yapılan karşılaştırmalar; 1. gün GEH ve MHY grubu sıçanlar sayısal olarak K grubu sıçanlardan daha uzun süre yüzerek platformun yerini bulmalarına rağmen ($p>0,05$) K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı. EDHAY grubu sıçanların ($F_{3,69}=2,262$; $p<0,001$) ise K grubuna göre anlamlı düzeyde daha uzun süre yüzerek platformun yerini buldukları belirlendi. 2. gün denemelerinde de K grubu ile deney grubu sıçanlar ($F_{3,69}=0,280$; $p>0,05$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. 3. gün denemelerinde GEH grubu sıçanların ($F_{3,69}=2,248$; $p<0,001$) K grubundan anlamlı düzeyde daha uzun süre yüzerek platformun yerini buldukları, MHY ve EDHAY grubu ($p>0,05$) sıçanların ise anlamlı bir farklılık göstermedikleri bulundu. 4. gün denemelerinde ise, GEH grubu sıçanlar K grubuna göre anlamlı bir fark göstermezken

($p>0,05$), MHY ve EDHAY grubu ($F_{3,69}=5,964$; $p<0,001$) sıçanların anlamlı düzeyde daha uzun süre yüzerek platformun yerini buldukları belirlendi.

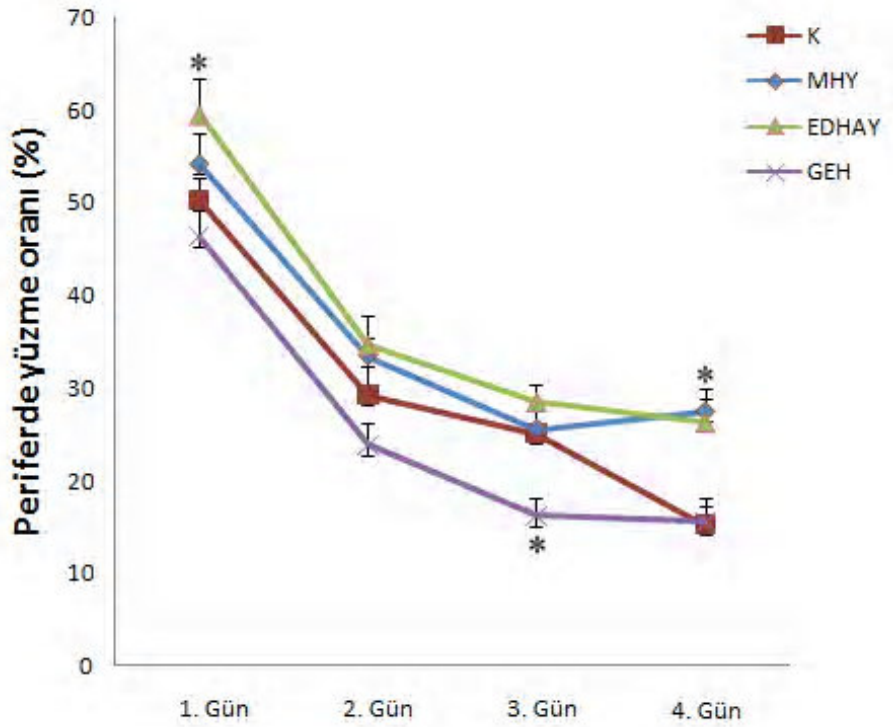
Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için yüzerken Morris su tankındaki ortalama yüzme hızı değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.10.'da sunulmuştur.



Şekil 4.10. Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p<0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodundaki yüzme hızı ortalama değerlerinin günler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($F_{3,198}=4,485$), anlamlı grup etkisi ($F_{3,66}=7,473$; $p<0,001$) ve günXgrup etkileşimi ($F_{9,198}=4,560$; $p<0,001$) bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan karşılaştırmalarda; yüzme hızı ortalama değerleri için 1. gün K grubu ile deney grubu sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık ($F_{3,69}=0,123$; $p>0,05$) bulunmadı. Diğer günlerde ise GEH grubu K grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemesine karşın ($p>0,05$), MHY ve EDHAY grubu sıçanların (2.gün için; $F_{3,69}=7,722$, 3.gün için; $F_{3,69}=9,914$, 4.gün için; $F_{3,69}=5,124$; $p<0,001$) yüzme hızlarının K grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu.

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında ortalama periferde yüzme sürelerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.11.'de sunulmuştur.

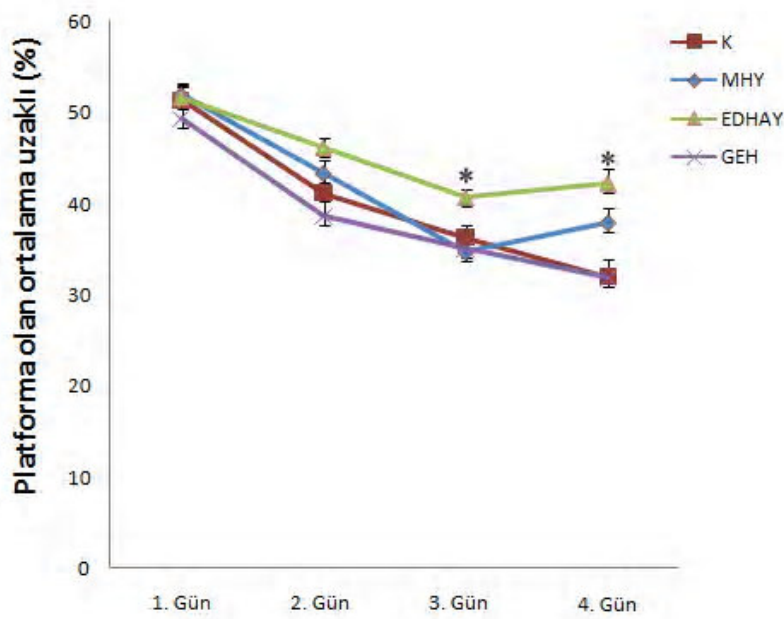


Şekil 4.11. Gruplar için öğrenme periyodundaki periferde yüzme süresi % değerlerinin değişimi (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodundaki periferde yüzme süresi 5 değerleri ortalamalarının günler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($F_{3,198}=161,612$; $p < 0,001$) belirlendi ve anlamlı grup etkileşimi ($F_{3,66}=7,680$; $p < 0,001$), anlamlı olmayan günXgrup etkileşimi ($F_{9,198}=1,109$; $p > 0,05$) olarak bulundu. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan günler arası karşılaştırmalarda; periferde yüzme süresi % değeri ortalamaları için 1. gün K grubuna göre EDHAY grubunun ($F_{3,69}=2,982$; $p < 0,001$) anlamlı düzeyde daha fazla periferde yüzdüğü, MHY ve GEH grubunun ($p > 0,05$) ise anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu. 2. gün K grubu ve deney grubu sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık ($F_{3,69}=3,071$; $p > 0,05$) bulunmadı. 3. gün GEH grubu K grubuna göre periferde anlamlı düzeyde daha az yüzerken ($F_{3,69}=6,008$; $p < 0,001$), MHY ve EDHAY grubu sıçanların kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediği ($p > 0,05$) bulundu. 4. gün denemelerinde ise K grubu ile karşılaştırıldığında, MHY ve EDHAY grubu sıçanların

($F_{3,69}=7,064$; $p<0,001$) periferde anlamlı düzeyde daha fazla yüzdükleri, GEH grubu sıçanların ($p>0,05$) ise anlamlı bir farklılık göstermedikleri bulundu.

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında platforma olan ortalama uzaklık değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.12.'de sunulmuştur.

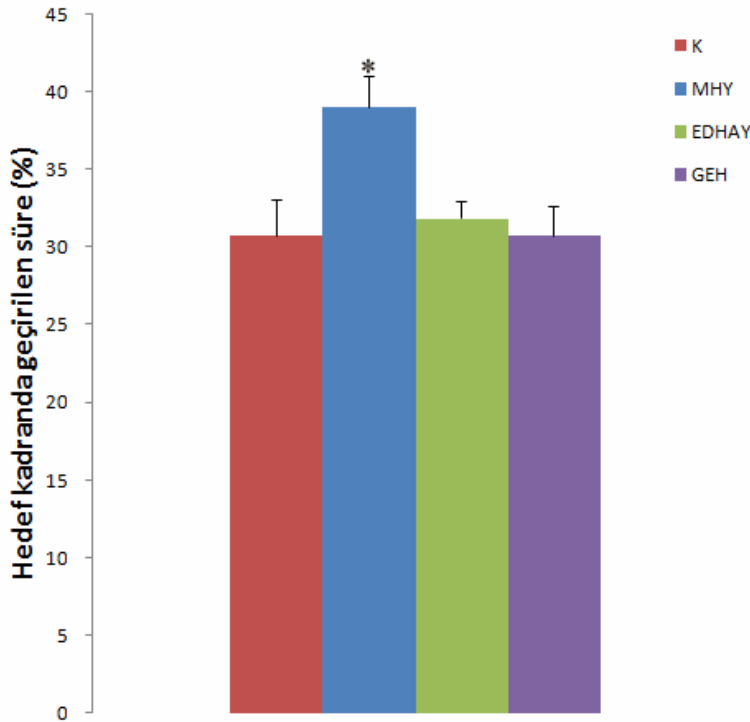


Şekil 4.12. Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklık (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p<0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıklarının ortalama değerlerinin günler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($F_{3,198}=99,676$; $p<0,001$) belirlendi ve anlamlı grup etkisi ($F_{3,66}=6,144$; $p<0,001$), anlamlı olmayan günXgrup etkileşimi ($F_{9,198}=1,742$; $p>0,05$) olarak bulundu. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan günler arası karşılaştırmalarda; platforma olan ortalama uzaklık değerleri için 1. ve 2. gün K grubu ile deney grubu sıçanlar arasında (1. gün için; $F_{3,69}=0,663$, 2. gün için; $F_{3,69}=3,159$; $p>0,05$) anlamlı bir farklılık bulunmadı. 3. gün EDHAY grubu sıçanların K grubu sıçanlara göre platforma olan ortalama uzaklıklarının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu ($F_{3,69}=3,086$; $p<0,001$), MHY ve GEH grubu sıçanların ise anlamlı bir farklılık göstermedikleri ($p>0,05$) bulundu. 4. gün MHY

ve EDHAY grubu sıçanların K grubu sıçanlara göre platforma olan ortalama uzaklıklarının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu ($F_{3,69}=6,787$; $p<0,001$), GEH grubu sıçanların ise anlamlı bir farklılık göstermedikleri ($p>0,05$) bulundu.

Kontrol ve deney grubu sıçanların bellek performansının değerlendirildiği test periyodunda hedef kadranda geçirdikleri süre değerleri yüzde cinsinden Şekil 4.13.'de sunulmuştur.



Şekli 4.13. Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değerleri (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). MHY: Maternal Hipertiroidili Yavrular, EDHAY: Emzirme Dönemi Hipertiroidi Oluşturulan Anne Sıçanların Yavruları, GEH: Genç Erişkin Dönem Hipertiroidi Grubu Sıçanlar. * $p<0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Kontrol ve deney grubu sıçanlarda bellek performansının değerlendirildiği test periyodunda kaçma platformunun kaldırıldığı hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden ortalama değerlerinin tek yönlü ANOVA testi ile yapılan gruplar arası karşılaştırılmasında; MHY grubu sıçanların K grubu sıçanlara göre hedef kadranda anlamlı düzeyde daha fazla zaman geçirdiği ($F_{3,69}=3,619$; $p<0,001$), GEH ve EDHAY grubu sıçanların ise K grubu sıçanlardan anlamlı bir farklılık göstermedikleri ($p>0,05$) bulundu.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroit hormonlarının vücut metabolizmasındaki genel etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu üzerinde de pek çok etkileri vardır. Bu nedenle tiroit bezinin hipo veya hiperfonksiyonu kognitif ve nörolojik disfonksiyonlara neden olur (253). Özellikle beyin gelişiminin kritik dönemi olan prenatal ve perinatal periyotta tiroit hormonları önemli rol oynar (254-258). Bu nedenle bu çalışmada hipertiroidili gebe sıçanlardan doğan yavrularda ve emzirme dönemi hipertiroidi oluşturulan annelere yavrularında öğrenme ve bellek performansları araştırılmıştır.

Bu amaçla hipertiroidili gebe sıçan ve emziren anne oluşturmak için literatürdeki birçok çalışmada (249-251) bildirildiği şekliyle 0,2 mg/kg/gün dozda İp olarak ve 21 gün süreyle L-Tiroksin uygulaması yapılmıştır. Ancak HGS ve HEA grubu sıçanların T4 düzeyleri K grubuna göre farklı bulunmamıştır. Bu durumun plazma T4 düzeylerinin belirlenmesi işleminin HGS ve HEA grubu sıçanlarda yavruları ayırdıktan sonra gerçekleştirilmiş olmasından kaynaklandığı, bununda gebelik özellikle de emzirme döneminde hormonal değişiklikler ve bu değişikliklerin devreye girdiği homeostatik geribildirim mekanizmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Trotopin salgılatıcı hormon (TRH)'ın prolaktin salgılanmasını artırıcı etkisi ve endokrin sistemde hipotalamo hipofizer sistem hormonları ve periferik hormonlar arasındaki salgılanmayı düzenleyici kompleks mekanizmalar (206) bu yorumumuza ışık tutucu yöndedir. Çünkü TRH'nın prolaktin salgısının olduğu bilinmektedir. Bu iki hormon arasındaki geribildirim mekanizmalarının sonucu etkilemiş olması mümkündür. Bu yorumumuz GEH grubu oluşturmak için 0,2 mg/kg/gün olacak şekilde aynı dozda L-Tiroksin uygulanan

sıçanlarda hipertiroidinin oluştuğunu gösteren bulgularımızla desteklenmektedir. Bu nedenle, L-Tiroksin uygulamasının gebelik döneminde hipertiroidi oluşturmaya rağmen bu etkinin gebelik özellikle emzirme dönemindeki fizyolojik değişikliklerle baskılandığı düşünülmüştür.

Literatürdeki çalışmalarda kemirgenlerde öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesi, özellikle yer-yön bulma öğrenmesi olan uzamsal öğrenmenin test edilmesi için kemirgenlerin doğal yüzücü olması ve yüzmenin onlar için fazladan stres oluşturmaması nedeniyle Morris su tankı testi tercih edilmektedir (35). Bu nedenle sunula bu çalışmada da sıçanlarda öğrenme ve bellek performansının değerlendirilmesi için MST testi kullanılmıştır.

Sunulan çalışmada MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanlarda öğrenme ve bellek performanslarının incelendiği MST testinde öğrenme periyodunda 1. gün MHY, EDHAY ve GEH grubu sıçanların K grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun mesafe katederek platformu bulduğu, 4. gün denemelerinde ise MHY ve GEH grubu sıçanların K grubuna göre anlamlı düzeyde daha uzun mesafe katederek platformu bulduğu belirlenmiştir. Platformu bulma süreleri incelendiğinde, öğrenme periyodunda 1. gün denemelerinde MHY ve GEH grubu sıçanların K grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun sürede platformun yerini buldukları, 4. gün denemelerinde ise MHY ve EDHAY grubu sıçanların K grubuna göre anlamlı düzeyde daha uzun sürede platformun yerini buldukları belirlenmiş olup bu bulgular değerlendirildiğinde, hem gebelik ve emzirme döneminde hem de yetişkin dönemde oluşan hipertiroidinin uzamsal öğrenme performansını bozduğu kanısına varıldı. Ayrıca öğrenme periyodunda 3. gün denemelerinde EDHAY grubu sıçanların, 4.gün denemelerinde ise EDHAY ve MHY grubu sıçanların platforma olan ortalama uzaklıklarının ortalama değerleri incelendiğinde K grubuna göre anlamlı düzeyde palatforma daha uzak mesafede yüzdükleri, GEH grubu sıçanlarda ise anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu. Bu bulgu, EDHAY ve MHY grubu sıçanlarda gözlenen öğrenme performansındaki bozulmanın, GEH grubu sıçanlara göre daha belirgin olduğu dolayısıyla yavru sıçanların hipertiroidinin öğrenme ve bellek performansını bozucu etkisine karşı daha hassas olduğu şeklinde yorumlandı. Öğrenme periyodunda periferde yüzme sürelerinin ortalama % değerleri incelendiğinde EDHAY grubu sıçanların 1. gün denemelerinde K grubuna göre periferde anlamlı düzeyde daha uzun süre yüzdüğü, 4. gün denemelerinde

ise MHY ve EDHAY grubu sıçanların K grubuna göre tigmotaktik hareketlerle periferde anlamlı olarak daha uzun süre yüzdüğü bulundu. Bu bulgu, MHY ve EDHAY grubu sıçanların öğrenme performanslarındaki bozulmayla birlikte anksiyete benzeri davranışlar gösterdiği şeklinde yorumlandı. Bu yorum hipertiroidinin anksiyeteye neden olduğu yönündeki literatür bilgileriyle de (259) uyumludur.

Belleğin değerlendirildiği test döneminde MHY grubu sıçanların K grubuna göre hedef kadranda anlamlı düzeyde daha fazla zaman geçirdiği, EDHAY ve GEH grubu sıçanların ise anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiş olup, bu bulgu fetal dönemde hipertiroidiye maruz kalmanın bellek üzerindeki etkisinin bozulma yönünde olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Nicholson ve Altman (260) hipertiroidizmin dendritik dallanmayı ve serebellumun laminer yapısının gelişimini hızlandırdığını fakat beyin gelişiminin erken döneminde beyin boyutunu azalttığını ve muhtemelen nöronal proliferasyonun erken sona erdiğini bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar da geçici neonatal hipertiroidizmin hipokampusün CA3 bölgesinde yosunsu liflerin geniş dallanmalar oluşturmak vasıtasıyla değişmiş morfolojik yapılar gösterdiğini (261, 262) bu morfolojik değişikliklerin ışınal kol labirent testinde uzamsal bellek performansını artırdığını bildirmişlerdir (262-264).

Öğrenme ve belleğin mekanizmasının açıklanması amacıyla literatürdeki çalışmaların birçoğunda hipokampüste özellikle de DG'de UDG yanıtlarının değerlendirildiği görülmektedir. Tiroit hastalıkları ile ilgili çalışmaların çoğu bezin hipofonksiyonuna odaklanmıştır. Fakat hipertiroidizmin, özellikle de prenatal ve perinatal dönemde meydana gelen hipertiroidizmin, uzamsal öğrenme ve bellek performansına, sinaptik plastisiteye etkisi daha az çalışılmıştır.

Tiroit bezi çıkarılmış yetişkin sıçanların hipokampusünde UDG üzerine T3 ve T4 hormonlarının etkisini araştıran çalışmalar, CA1 bölgesinde geç-dönem UDG yanıtlarında ve aynı zamanda ERK 1/2 fosforilasyonunda bir azalma gözlemlendiğini, DG bölgesinde ise bir değişiklik gözlenmediğini bildirmektedir (255). Fakat neonatal hipotiroidizmin yetişkin dönem başlangıçlı hipotiroidizme göre daha belirgin sonuçlar doğurduğu bildirilmektedir. Neonatal dönemde hipotiroidi oluşturulan sıçanların hem CA1 hem de DG bölgesinde yetişkin döneme ulaştıklarında azalmış sinaptik ileti ve azalmış plastisite gösterdikleri bildirilmektedir (265, 266). Neonatal dönemde T3 ile hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda hem uzamsal öğrenme performansının bozulduğu

hem de uzamsal öğrenme performansındaki değişikliklere paralel olarak UDG yanıtlarında azalma olduğu bildirilmiştir (267). Süer C. ve ark. (249) tarafından da yetişkin dönem başlangıçlı hipertiroidili sıçanların Morris su tankı testin öğrenme performanslarında ve UDG yanıtlarında da azalma olduğu bildirilmiştir.

Uzun dönemli güçlenme, öğrenme ve belleğin mekanizmasının açıklanmasına ışık tutmaktadır. Bu nedenle literatürde de öğrenme ve belleğin mekanizmasını açıklamak için pekçok çalışmada UDG yanıtları incelenmiştir. Hipertiroidili sıçanlarda meydana gelen öğrenme performansındaki değişikliklerin mekanizmasına açıklık getirebilmek için bu çalışmada da UDG yanıtları değerlendirilmiştir.

Bu amaçla hipokampal DG hücreleri, farklı şiddette 8 uyaran ile uyarıldığında K grubu ve deney grubu sıçanlarda uyarı şiddeti arttıkça hem PS genliğinin hem de EPSP eğiminin arttığı ancak aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi. Bu bulgu, hipokampal DG hücrelerinin uyarı şiddetinden etkilenmediği şeklinde yorumlandı.

Hipertiroidinin indüklediği elektrofizyolojik ve davranışsal değişikliklerin altında hipokampal formasyondaki hücresel değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (268). Hipertiroidizmin CA1 piramidal hücrelerinin apikal dentritik spine yoğunluğunda anlamlı bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (269). Ancak dentat girus için morfolojik veriler yetersizdir. Bu çalışmada da dentat girus UDG yanıtları PS genliğinin ve EPSP eğiminin, hem indüksiyon dönemi hem de idame döneminde MHY ve EDHAY grubu sıçanlarda anlamlı düzeyde azaldığı, GEH grubu sıçanlarda ise sayısal fark olarak azalma olmasına rağmen, bu azalmanın anlamlı olmadığı bulundu. Bu bulgu, hipertiroidinin hipokampal DG hücrelerinin UDG yanıtlarında azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın prenatal ve perinatal dönemdeki hipertiroidizmde daha belirgin olduğu şeklinde yorumlandı. Hipertiroidinin hipokampal yapılarda çeşitli bozukluklara neden olduğunu bildiren çalışmaların (264-270) sonuçları da bu yorumumuzu desteklemektedir. UDG ile ilgili bu bulgu ve yorum yavru sıçanların hipertiroidinin öğrenme ve bellek performansını bozucu etkisine karşı daha hassas olduğunu işaret eden bulgularımız ve yorumlarımızla da paraleldir. Bulgularımızdaki bu paralellik aynı zamanda UDG yanıtlarının öğrenme ve bellek performansı ile ilişkili olduğu yönündeki literatür bilgileri (249) ile de uyumludur.

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları gebelik ve emzirme döneminde L-Tiroksin uygulanan sıçanların yavrularında oluşan hipertiroidizmin uzamsal öğrenme

performansını bozduğunu ve bunun altında yatan nedenler arasında bozulan hipokampal sinaptik plastisite ve UDG yanıtlarının olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulguların hipertiroidili hastalardaki bilişsel ve nörolojik bozuklukların nedenine ışık tutucu yönde literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, et al. Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. Ann N Y Acad Sci 2000; 911:1-24.
2. Wright AA, Watkins MJ. Animal learning and memory and their relation to human learning and memory. Learning and Motivation 1987; 18:131-46.
3. Hatipoğlu N. Perinatal Dönemde Uygulanan Propiltiurasilin Ratların Öğrenme ve Bellek Fonksiyonları Üzerine Etkileri (Yan Dal Uzmanlık Tezi), Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri 2007: 63.
4. Ganong W. F., Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi (23), Gökbel H., Nobel Tıp Kitapevi, 2011: ss 289-99.
5. Carew TJ, Hawkins RD, Kandel ER. Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in Aplysia californica. Science 1983; 219: 397-400.
6. Yiğit R. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Güven Kitabevi, İzmir 2001: ss 293-98.
7. Kandel ER. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. Principles of Neural Science 1991; 3: 1009-31.
8. Agras W, editor. Comprehensive Textbook of Physiology (7). 2000; pp 133-39.
9. Guyton A, Tıbbi Fizyoloji (11), Çavuşoğlu H., Çağlayan-Yeğen B., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2010: ss 728-38.
10. Kety SS. The biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion and learning. The Neurosciences: Second study program 1970: 324-36.

11. Takeo S, Fukatsu T, Miyake-Takagi K, et al. Persistent effects of delayed treatment with nefiracetam on the water maze task in rats with sustained cerebral ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 513-23.
12. Blank T, Nijholt I, Grammatopoulos DK, et al. Corticotropin-releasing factor receptors couple to multiple G-proteins to activate diverse intracellular signaling pathways in mouse hippocampus: role in neuronal excitability and associative learning. *The Journal of Neuroscience* 2003; 23: 700-7.
13. Takashima A, Yokota T, Maeda Y, et al. Pretreatment with caerulein protects against memory impairment induced by protein kinase C inhibitors in the rat. *Peptides* 1991; 12: 699-703.
14. Myhrer T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Rev* 2003; 41: 268-87.
15. Durmuş L. Erkek Yavru Sıçanlarda Sosyal İzolasyon Stresinin Öğrenmeye Etkisi (Yüksek Lisans Tezi), Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2004: 65.
16. Bitiktaş S. İntrahipokampal L-Tiroksinin İnfüzyonunun, Sinaptik Plastisitenin Göstergeleri Üzerine Olan Etkisinin Moleküler ve Elektrofizyolojik Düzeyde İncelenmesi (Doktora Tezi), Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2014: 76.
17. Horvath T, Siever L, Mohs R, et al. Organic mental syndromes and disorders. *Comprehensive textbook of psychiatry* 1989; 1: 599-641.
18. Soderling TR, Derkach VA. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends in Neurosciences* 2000; 23: 75-80.
19. Arnsten AF, Ramos BP, Birnbaum SG, et al. Protein kinase A as a therapeutic target for memory disorders: rationale and challenges. *Trends in Molecular Medicine* 2005; 11: 121-8.
20. Bahar E ÖT, Melikov E, Öğrenme ve Bellek. 1996.
21. Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, et al. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 13500-7.
22. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 1998; 20: 445-68.

23. Eichenbaum H. Neurobiology: The topography of memory. *Nature* 1999; 402: 597-9.
24. Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, et al. Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2012-5.
25. Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *J Exp Psychol [Anim Behav]* 1976; 2: 97.
26. Morris RG. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation* 1981; 12: 239-60.
27. Jarrard LE. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology* 1993; 60: 9-26.
28. Bouffard J-P, Jarrard LE. Acquisition of a complex place task in rats with selective ibotenate lesions of hippocampal formation: combined lesions of subiculum and entorhinal cortex versus hippocampus. *Behavioral Neuroscience* 1988; 102: 828.
29. Morris R, Schenk F, Tweedie F, et al. Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 1016-28.
30. Cho YH, Jaffard R. Spatial location learning in mice with ibotenate lesions of entorhinal cortex or subiculum. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 64: 285-90.
31. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nature Rev Neurosci* 2005; 6: 119-30.
32. Clinton S, Sucharski I, Finlay J. Desipramine attenuates working memory impairments induced by partial loss of catecholamines in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2006; 183: 404-12.
33. Kulkarni S, Verma A. Protective effect of Mentat (BR-16A) A herbal preparation, on alcohol abstinence-induced anxiety and convulsions. *Indian J Exp Biol* 1993; 31:435-42.
34. Kumar S, Maheshwari K, Singh V. Protective effects of Punica granatum seeds extract against aging and scopolamine induced cognitive impairments in mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2009; 6.
35. Hayashi F, Takashima N, Murayama A, et al. Decreased postnatal neurogenesis in the hippocampus combined with stress experience during adolescence is

accompanied by an enhanced incidence of behavioral pathologies in adult mice. *Mol Brain* 2008; 1: 22.

36. Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, et al. Potential anxiolytic-and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1423-30.
37. Zohar O, Rubovitch V, Milman A, et al. Behavioral consequences of minimal traumatic brain injury in mice. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2011; 71: 36-45.
38. Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, et al. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke* 2008; 39: 1307-13.
39. Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med* 2010; 2: 13.
40. Lee JW, Lee YK, Yuk DY, et al. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 37.
41. Grace L, Heschem S, Kellaway LA, et al. Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 643-57.
42. Narayanan SN, Kumar RS, Potu BK, et al. Spatial memory performance of wistar rats exposed to mobile phone. *Clinics* 2009; 64: 231-4.
43. Eşşizoğlu A, Yıldırım EA, Mengi M, et al. Kronik İmmobilizasyon Stresine Maruz Bırakılmış Sıçanlarda 7-Nitroindazolün Anksiyete ve Mekansal Bellek Üzerine Etkileri. *Noropsikiyatri Ars* 2009; 46.
44. Herron CE, Lester RA, Coan EJ, et al. Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature* 1986; 322: 265-8.
45. Burgard EC, Decker G, Sarvey JM. NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. *Brain Res* 1989; 482: 351-5.
46. Blitzer RD, Wong T, Nouranifar R, et al. Postsynaptic cAMP pathway gates early LTP in hippocampal CA1 region. *Neuron* 1995; 15: 1403-14.

47. Nguyen PV, Kandel ER. A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. *J Neurosci Nurs* 1996; 16: 3189-98.
48. Blitzer RD, Connor JH, Brown GP, et al. Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science* 1998; 280: 1940-3.
49. Castro-Alamancos MA, Calcagno ME. Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. *J Neurosci Nurs* 1999; 19: 9090-7.
50. Amaral D, Witter M. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1989; 31: 571-91.
51. Steward O, Scoville SA. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *J Comp Neurol* 1976; 169: 347-70.
52. Köylü H, Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji (1). Nobel Tıp Kitabevi, 2014: ss 72.
53. Anderson P, Bliss T, Skrede K. Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res* 1971; 13: 222-38.
54. McNaughton B. Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentata. *Brain Res* 1980; 199: 1-19.
55. Bramham CR, Milgram N, Srebro B. Activation of AP5-sensitive NMDA Receptors is Not Required to Induce LTP of Synaptic Transmission in the Lateral Perforant Path. *Eur J Neurosci* 1991; 3: 1300-8.
56. Colino A, Malenka RC. Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1150-9.
57. Andersen P, Morris R, Amaral D, et al. *The Hippocampus Book*, Oxford University Press, USA, 2006.
58. Naber PA, Lopes da Silva FH, Witter MP. Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus* 2001; 11: 99-104.
59. Danglot L, Triller A, Marty S. The development of hippocampal interneurons in rodents. *Hippocampus* 2006; 16: 1032-60.
60. Brodal A. The hippocampus and the sense of smell. *Brain* 1947; 70: 179-222.
61. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 7: 103-12.

62. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11.
63. Corkin S, Amaral DG, González RG, et al. HM's medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci Nurs* 1997; 17: 3964-79.
64. Morris R, Garrud P, Rawlins J, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297: 681-3.
65. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997; 277: 376-80.
66. O'Reilly RC, Norman KA. Hippocampal and neocortical contributions to memory: Advances in the complementary learning systems framework. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 505-10.
67. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971; 34: 171-5.
68. O'Keefe J, Conway D. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp Brain Res* 1978; 31: 573-90.
69. Taube JS, Muller RU, Ranck JB. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci Nurs* 1990; 10: 420-35.
70. Fyhn M, Molden S, Witter MP, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 2004; 305: 1258-64.
71. Kesner RP. Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learn Memory* 2007; 14: 771-81.
72. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 2002; 297: 211-8.
73. Kesner RP, Lee I, Gilbert P. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neurosci* 2004; 15: 333-52.
74. Bliss TV, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-56.
75. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44: 5-21

76. Rygh LJ, Tjølsen A, Hole K, et al. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol* 2002; 43: 153-9.
77. Jones M, Errington M, French P, et al. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat Neurosci* 2001; 4: 289-96.
78. Pláteník J, Kuramoto N, Yoneda Y. Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Sci* 2000; 67: 335-64.
79. Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and “potentiated” synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci* 1980; 27: 2385-91.
80. Fujii S, Saito K, Miyakawa H, et al. Reversal of long-term potentiation (depotential) induced by tetanus stimulation of the input to CA1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 555: 112-22.
81. Staubli U, Lynch G. Stable depression of potentiated synaptic responses in the hippocampus with 1–5 Hz stimulation. *Brain Res* 1990; 513: 113-8.
82. Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4363-7.
83. Llano I, Leresche N, Marty A. Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents. *Neuron* 1991; 6: 565-74.
84. Pitler T, Alger B. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABA_A responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 1992; 12: 4122-32.
85. Kreitzer AC, Regehr WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2001; 21: RC174.
86. Elgersma Y, Silva AJ. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 209-13.
87. Morris R. DO Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain Res Bull* 1999; 50: 437.
88. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.
89. Eccles J. Calcium in long-term potentiation as a model for memory. *Neuroscience* 1983; 10: 1071-81.

90. Voronin L. Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 10: 1051-69.
91. Lomo T, editor Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in dentate area of hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica*: Blackwell Science Ltd Po Box 88, Osney Mead, oxford ox2 0ne, Oxon, England,1966.
92. Bliss TV, Gardner-Medwin A. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 357-74.
93. Cooke S, Bliss T. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129: 1659-73.
94. Huang Y-Y, Kandel ER. Postsynaptic induction and PKA-dependent expression of LTP in the lateral amygdala. *Neuron* 1998; 21: 169-78.
95. Larkman AU, Jack JJB. Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 324-34.
96. Wang H, Ferguson GD, Pineda VV, et al. Overexpression of type-1 adenylyl cyclase in mouse forebrain enhances recognition memory and LTP. *Nature Neurosci* 2004; 7: 635-42.
97. Dan Y, Poo M-M. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev* 2006; 86: 1033-48.
98. Wilson RC, Levy WB, Steward O. Functional effects of lesion-induced plasticity: long term potentiation in normal and lesion-induced temporo-dentate connections. *Brain Res* 1979; 176: 65-78.
99. McNaughton BL. Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. *J Physiol* 1982; 324: 249-62.
100. White G, Levy WB, Steward O. Evidence that associative interactions between synapses during the induction of long-term potentiation occur within local dendritic domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 2368-72.
101. Liu X-G, Sandkühler J. Characterization of long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in spinal dorsal horn of adult rat: essential role of NK1 and NK2 receptors. *J Neurophysiol* 1997; 78: 1973-82.
102. Teyler TJ, Hamm JP, Clapp WC, et al. Long-term potentiation of human visual evoked responses. *European J Neurosci* 2005; 21: 2045-50.

103. Reymann KG, Frey JU. The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology* 2007; 52: 24-40.
104. Teyler T, DiScenna P. Long-term potentiation. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 131-61.
105. Racine R, Milgram N. Short-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res* 1983; 260: 201-16.
106. Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 1991; 6: 53-60.
107. Kelleher RJ, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron* 2004; 44: 59-73.
108. Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, et al. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci* 2002; 22: 9626-34.
109. Frey U, Krug M, Reymann KG, et al. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452: 57-65.
110. Frey U, Huang Y, Kandel E. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260: 1661-4.
111. Kauer JA, Malenka RC, Nicoll RA. NMDA application potentiates synaptic transmission in the hippocampus. *Nature* 1988; 334: 250-2.
112. Krug M, Lössner B, Ott T. Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull* 1984; 13: 39-42.
113. Nguyen PV, Abel T, Kandel ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 1994; 265: 1104-7.
114. Vickers CA, Dickson KS, Wyllie DJA. Induction and maintenance of late-phase long-term potentiation in isolated dendrites of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *J physiol* 2005; 568: 803-13.
115. Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. *Trends Neurosci* 2007; 30: 167-75.
116. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307: 462-5.

117. Lynch G, Larson J, Kelso S, et al. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* 1983; 305: 719-21.
118. Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, et al. Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science* 1988; 242: 81-4.
119. Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation--a decade of progress. *Science* 1999; 285: 1870-4.
120. Akers RF, Lovinger DM, Colley PA, et al. Translocation of protein kinase C activity may mediate hippocampal long-term potentiation. *Science* 1986; 231: 587-9.
121. Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E, et al. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Bio Chem* 1993; 268: 7863-7.
122. Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER. cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalently mediated early phase and macromolecular synthesis-dependent late phase. *Cell* 1994; 79: 69-79.
123. Lovinger DM, Wong KL, Murakami K, et al. Protein kinase C inhibitors eliminate hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1987; 436: 177-83.
124. Mody I, Baimbridge K, Miller J. Blockade of tetanic-and calcium-induced long-term potentiation in the hippocampal slice preparation by neuroleptics. *Neuropharmacology* 1984; 23: 625-31.
125. Frey U, Krug M, Brödemann R, et al. Long-term potentiation induced in dendrites separated from rat's CA1 pyramidal somata does not establish a late phase. *Neurosci Lett* 1989; 97: 135-9.
126. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev* 1999; 29: 83-120.
127. Behnisch T, Reymann KG. Co-activation of metabotropic glutamate and N-methyl-D-aspartate receptors is involved in mechanisms of long-term potentiation maintenance in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuroscience* 1993; 54: 37-47.
128. Bortolotto ZA, Bashir ZI, Davies CH, et al. A molecular switch activated by metabotropic glutamate receptors regulates induction of long-term potentiation. *Nature* 1994; 368: 740-3.

129. Bortolotto ZA, Collingridge GL. Characterisation of LTP induced by the activation of glutamate metabotropic receptors in area CA1 of the hippocampus. *Neuropharmacology* 1993; 32: 1-9.
130. Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Bregestovski P. Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. *Trends Neurosci* 1992; 15: 333-9.
131. Fitzjohn SM, Irving AJ, Palmer MJ, et al. Activation of group I mGluRs potentiates NMDA responses in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1996; 203: 211-3.
132. Barria A, Muller D, Derkach V, et al. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science* 1997; 276: 2042-5.
133. Derkach V, Barria A, Soderling TR. Ca²⁺/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3269-74.
134. Liao D, Scannevin RH, Huganir R. Activation of silent synapses by rapid activity-dependent synaptic recruitment of AMPA receptors. *J Neurosci* 2001; 21: 6008-17.
135. Shi S, Hayashi Y, Esteban JA, et al. Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell* 2001; 105: 331-43.
136. Rosenblum K, Futter M, Jones M, et al. ERK1/II regulation by the muscarinic acetylcholine receptors in neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 977-85.
137. Waltereit R, Weller M. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity. *Mol Neurobiol* 2003; 27: 99-106.
138. Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH, et al. Detection of brain-derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *J Biol Chem* 1997; 272: 8837-40.
139. Kojima M, Takei N, Numakawa T, et al. Biological characterization and optical imaging of brain-derived neurotrophic factor-green fluorescent protein suggest an activity-dependent local release of brain-derived neurotrophic factor in neurites of cultured hippocampal neurons. *J Neurosci Res* 2001; 64: 1-10.

140. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341-74.
141. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 71-124.
142. Drake CT, Milner TA, Patterson SL. Ultrastructural localization of full-length trkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity. *J Neurosci* 1999; 19: 8009-26.
143. Gottschalk W, Pozzo-Miller LD, Figurov A, et al. Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *J Neurosci* 1998; 18: 6830-9.
144. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci* 2000; 3: 323-9.
145. Pozzo-Miller LD, Gottschalk W, Zhang L, et al. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J Neurosci* 1999; 19: 4972-83.
146. Levine ES, Kolb JE. Brain-derived neurotrophic factor increases activity of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in excised patches from hippocampal neurons. *J Neurosci Res* 2000; 62: 357-62.
147. Suen PC, Wu K, Levine ES, et al. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances phosphorylation of the postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 8191-5.
148. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, et al. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997; 19: 1031-47.
149. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 381-91.
150. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 579-87.
151. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 272-80.
152. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol* 1995; 147: 309-24.

153. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 89: 312-23.
154. Hughes P, Beilharz E, Gluckman P, et al. Brain-derived neurotrophic factor is induced as an immediate early gene following N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neuroscience* 1993; 57: 319-28.
155. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, et al. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron* 1992; 9: 1081-8.
156. Kang H, Welcher AA, Shelton D, et al. Neurotrophins and time: different roles for TrkB signaling in hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 1997; 19: 653-64.
157. Korte M, Carroll P, Wolf E, et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8856-60.
158. Korte M, Kang H, Bonhoeffer T, et al. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation. *Neuropharmacology* 1998; 37: 553-9.
159. Minichiello L, Calella AM, Medina DL, et al. Mechanism of TrkB-mediated hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 2002; 36: 121-37.
160. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 2004; 306: 487-91.
161. Rex CS, Lin CY, Kramar EA, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes long-term potentiation-related cytoskeletal changes in adult hippocampus. *J Neurosci* 2007; 27: 3017-29.
162. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24-32.
163. Tyler WJ, Pozzo-Miller L. Miniature synaptic transmission and BDNF modulate dendritic spine growth and form in rat CA1 neurones. *J Physiol* 2003; 553: 497-509.
164. Artola A, Singer W. Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature* 1987; 330: 649-52.
165. Heynen AJ, Bear MF. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. *J Neurosci* 2001; 21: 9801-13.

166. Hirsch JA, Gilbert CD. Long-term changes in synaptic strength along specific intrinsic pathways in the cat visual cortex. *J Physiol* 1993; 461: 247-62.
167. Aroniadou VA, Keller A. Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro. *Cereb Cortex* 1995; 5: 353-62.
168. Baranyi A, Szenté MB. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423: 378-84.
169. Froc DJ, Chapman CA, Trepel C, et al. Long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. *J Neurosci* 2000;20:438-45.
170. Kudoh M, Shibuki K. Long-term potentiation in the auditory cortex of adult rats. *Neurosci Lett* 1994; 171: 21-3.
171. Crair MC, Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* 1995; 375: 325-8.
172. Kitagawa H, Nishimura Y, Yoshioka K, et al. Long-term potentiation and depression in layer III and V pyramidal neurons of the cat sensorimotor cortex in vitro. *Brain Res* 1997; 751: 339-43.
173. Racine RJ, Milgram NW, Hafner S. Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res* 1983; 260: 217-31.
174. Rogan MT, LeDoux JE. LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit. *Neuron* 1995; 15: 127-36.
175. Gerren RA, Weinberger NM. Long term potentiation in the magnocellular medial geniculate nucleus of the anesthetized cat. *Brain Res* 1983; 265: 138-42.
176. Racine RJ, Chapman CA, Trepel C, et al. Post-activation potentiation in the neocortex. IV. Multiple sessions required for induction of long-term potentiation in the chronic preparation. *Brain Res* 1995; 702: 87-93.
177. Trepel C, Racine RJ. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cereb Cortex* 1998; 8: 719-29.
178. Bear MF, Cooper LN, Ebner FF. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 1987; 237: 42-8.
179. Bear MF. Mechanism for a sliding synaptic modification threshold. *Neuron* 1995; 15: 1-4.

180. Bear MF. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 13453-9.
181. Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996; 381: 526-8.
182. Fregnac Y, Imbert M. Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. *Physiol Rev* 1984; 64: 325-434.
183. Sherman SM, Spear PD. Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiol Rev* 1982; 62: 738-855.
184. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, et al. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 2003; 299: 1237-40.
185. Liu X, Sandkuhler J. Characterization of long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in spinal dorsal horn of adult rat: essential role of NK1 and NK2 receptors. *J Neurophysiol* 1997; 78: 1973-82.
186. Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993; 13: 5228-41.
187. Lang S, Klein T, Magerl W, et al. Modality-specific sensory changes in humans after the induction of long-term potentiation (LTP) in cutaneous nociceptive pathways. *Pain* 2007; 128: 254-63.
188. Wu ZL, Thomas SA, Villacres EC, et al. Altered behavior and long-term potentiation in type I adenylyl cyclase mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 220-4.
189. Winson J. Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science* 1978; 201: 160-3.
190. Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 2002;33:325-40.
191. Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, et al. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 2003; 421: 844-8.
192. Bawin SM, Sheppard AR, Mahoney MD, et al. Influences of sinusoidal electric fields on excitability in the rat hippocampal slice. *Brain Res* 1984; 323: 227-37.
193. Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1986; 368: 347-50.

194. Greenstein YJ, Pavlides C, Winson J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res* 1988; 438: 331-4.
195. Pavlides C, Greenstein YJ, Grudman M, et al. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res* 1988; 439: 383-7.
196. Neuman RS, Harley CW. Long-lasting potentiation of the dentate gyrus population spike by norepinephrine. *Brain Res* 1983; 273: 162-5.
197. Lacaille JC, Harley CW. The action of norepinephrine in the dentate gyrus: beta-mediated facilitation of evoked potentials in vitro. *Brain Res* 1985; 358: 210-20.
198. Stanton PK, Sarvey JM. Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. *Brain Res* 1985; 361: 276-83.
199. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, et al. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986; 319: 774-6.
200. Barnes CA, McNaughton BL. An age comparison of the rates of acquisition and forgetting of spatial information in relation to long-term enhancement of hippocampal synapses. *Behav Neurosci* 1985; 99: 1040-8.
201. Korol DL, Abel TW, Church LT, et al. Hippocampal synaptic enhancement and spatial learning in the Morris swim task. *Hippocampus* 1993; 3: 127-32.
202. Lipp HP, Wolfer DP. Genetically modified mice and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 272-80.
203. Chapman PF, White GL, Jones MW, et al. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat Neurosci* 1999; 2: 271-6.
204. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji (8), Palme yayıncılık 2000: ss 1007-1033.
205. Francis G, *Basic and Clinic Endocrinology* 1991: pp 300-3.
206. Vander A. İnsan Fizyolojisi (10), Demirgören S., İzmir Güven Kitabevi 1997: ss 367-83.
207. Mellstrom B, Naranjo JR, Santos A, et al. Independent expression of the alpha and beta c-erbA genes in developing rat brain. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1339-50.

208. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14: 184-93.
209. Davey JC, Schneider MJ, Galton VA. Cloning of a thyroid hormone-responsive *Rana catesbeiana* c-erbA-beta gene. *Dev Genet* 1994; 15: 339-46.
210. Puzianowska-Kuznicka M, Damjanovski S, Shi YB. Both thyroid hormone and 9-cis retinoic acid receptors are required to efficiently mediate the effects of thyroid hormone on embryonic development and specific gene regulation in *Xenopus laevis*. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 4738-49.
211. Sap J, Munoz A, Damm K, et al. The c-erb-A protein is a high-affinity receptor for thyroid hormone. *Nature* 1986; 324: 635-40.
212. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, et al. The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 1986; 324: 641-6.
213. Shi YB, Wong J, Puzianowska-Kuznicka M, et al. Tadpole competence and tissue-specific temporal regulation of amphibian metamorphosis: roles of thyroid hormone and its receptors. *Bioessays* 1996; 18: 391-9.
214. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
215. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 925-35.
216. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8: 951-6.
217. Fundaro A. Behavioral modifications in relation to hypothyroidism and hyperthyroidism in adult rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 927-40.
218. Ge JF, Peng L, Hu CM, et al. Impaired learning and memory performance in a subclinical hypothyroidism rat model induced by hemi-thyroid electrocauterisation. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 953-61.
219. Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 429-35.
220. Schwartz HL, Oppenheimer JH. Ontogenesis of 3,5,3'-triiodothyronine receptors in neonatal rat brain: dissociation between receptor concentration and stimulation

- of oxygen consumption by 3,5,3'-triiodothyronine. *Endocrinology* 1978; 103: 943-8.
221. Bradley DJ, Young WS, 3rd, Weinberger C. Differential expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes in rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7250-4.
 222. Latham KR, Ring JC, Baxter JD. Solubilized nuclear "receptors" for thyroid hormones. Physical characteristics and binding properties, evidence for multiple forms. *J Biol Chem* 1976; 251: 7388-97.
 223. Jump DB, Oppenheimer JH. Thyroid hormone receptor-containing fragment released from chromatin by deoxyribonuclease I and micrococcal nuclease. *Science* 1980; 209: 811-3
 224. Davis PJ, Davis FB, Lawrence WD. Thyroid hormone regulation of membrane Ca²⁺(+)-ATPase activity. *Endocr Res* 1989; 15: 651-82.
 225. Davis PJ, Shih A, Lin HY, et al. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *J Biol Chem* 2000; 275: 38032-9.
 226. Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G. Thyroid hormone action in mitochondria. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 67-77.
 227. Kavok NS, Krasilnikova OA, Babenko NA. Thyroxine signal transduction in liver cells involves phospholipase C and phospholipase D activation. Genomic independent action of thyroid hormone. *BMC Cell Biol* 2001; 2: 5.
 228. Lin HY, Davis FB, Gordinier JK, et al. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *Am J Physiol* 1999; 276: 1014-24.
 229. Shih A, Lin HY, Davis FB, et al. Thyroid hormone promotes serine phosphorylation of p53 by mitogen-activated protein kinase. *Biochemistry* 2001; 40: 2870-8.
 230. Guigon CJ, Cheng SY. Novel non-genomic signaling of thyroid hormone receptors in thyroid carcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308: 63-9.
 231. Storey NM, Gentile S, Ullah H, et al. Rapid signaling at the plasma membrane by a nuclear receptor for thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5197-201.

232. Storey NM, O'Bryan JP, Armstrong DL. Rac and Rho mediate opposing hormonal regulation of the ether-a-go-go-related potassium channel. *Curr Biol* 2002; 12: 27-33.
233. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12: 459-66.
234. C P. An academic building boom. *Science* 1991; 252: 1486.
235. Shi YB, Liang VC, Parkison C, et al. Tissue-dependent developmental expression of a cytosolic thyroid hormone protein gene in *Xenopus*: its role in the regulation of amphibian metamorphosis. *FEBS Lett* 1994; 355: 61-4.
236. Jones KE, Brubaker JH, Chin WW. Evidence that phosphorylation events participate in thyroid hormone action. *Endocrinology* 1994; 134: 543-8.
237. Leitman DC, Costa CH, Graf H, et al. Thyroid hormone activation of transcription is potentiated by activators of cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 1996; 271: 21950-5.
238. Ting YT, Bhat MK, Wong R, et al. Tissue-specific stabilization of the thyroid hormone beta1 nuclear receptor by phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 4129-34.
239. Katz D, Reginato MJ, Lazar MA. Functional regulation of thyroid hormone receptor variant TR alpha 2 by phosphorylation. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2341-8.
240. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010; 31: 139-70.
241. Cohen K, Ellis M, Khoury S, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via alphavbeta3 integrin. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 1385-94.
242. Koulmann N, Bahi L, Ribera F, et al. Thyroid hormone is required for the phenotype transitions induced by the pharmacological inhibition of calcineurin in adult soleus muscle of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 69-77.
243. Yang J, Rothermel B, Vega RB, et al. Independent signals control expression of the calcineurin inhibitory proteins MCIP1 and MCIP2 in striated muscles. *Circ Res* 2000; 87: 61-8.
244. Dutar P, Bassant MH, Senut MC, et al. The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. *Physiol Rev* 1995; 75: 393-427.

245. Garza R, Puymirat J, Dussault JH. Influence of soluble environmental factors on the development of fetal brain acetylcholinesterase-positive neurons cultured in a chemically defined medium: comparison with the effects of L-triiodothyronine (L-T3). *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 56: 160-8.
246. Honegger P, Lenoir D. Triiodothyronine enhancement of neuronal differentiation in aggregating fetal rat brain cells cultured in a chemically defined medium. *Brain Res* 1980; 199: 425-34.
247. Lakatos P, Stern PH. Evidence for direct non-genomic effects of triiodothyronine on bone rudiments in rats: stimulation of the inositol phosphate second messenger system. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 603-8.
248. Lin HY, Yen PM, Davis FB, et al. Protein synthesis-dependent potentiation by thyroxine of antiviral activity of interferon-gamma. *Am J Physiol* 1997; 273: 1225-32.
249. Taskin E, Artis AS, Bitiktas S, et al. Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats. *Neuroendocrinology* 2011; 94: 218-27.
250. Vara H, Martinez B, Santos A, et al. Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. *Neuroscience* 2002; 110: 19-28.
251. Pipaon C, Santos A, Perez-Castillo A. Thyroid hormone up-regulates NGFI-A gene expression in rat brain during development. *J Biol Chem* 1992; 267: 21-3.
252. Mifsud S, Kelly DJ, Qi W, et al. Intervention with tranilast attenuates renal pathology and albuminuria in advanced experimental diabetic nephropathy. *Nephron Physiol* 2003; 95: 83-91.
253. dos Reis-Lunardelli EA, Castro CC, Bavaresco C, et al. Effects of thyroid hormones on memory and on Na(+), K(+)-ATPase activity in rat brain. *Curr Neurovasc Res* 2007; 4: 184-93.
254. Rami A, Rabie A. Delayed synaptogenesis in the dentate gyrus of the thyroid-deficient developing rat. *Dev Neurosci* 1990; 12: 398-405.
255. Gerges NZ, Alkadhi KA. Hypothyroidism impairs late LTP in CA1 region but not in dentate gyrus of the intact rat hippocampus: MAPK involvement. *Hippocampus* 2004; 14: 40-5.

256. Calloni GW, Alvarez-Silva M, Vituri C, et al. Thyroid hormone deficiency alters extracellular matrix protein expression in rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2001; 126: 121-4.
257. König S, Moura Neto V. Thyroid hormone actions on neural cells. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 517-44.
258. Trentin AG, Rosenthal D, Moura Neto V. Thyroid hormone and conditioned medium effects on astroglial cells from hypothyroid and normal rat brain: factor secretion, cell differentiation, and proliferation. *J Neurosci Res* 1995; 41: 409-17.
259. Sait Gönen M, Kisakol G, Savas Cilli A, Assessment of anxiety in subclinical thyroid disorders. *Endocrine Journal* 2004; 51: 311-5.
260. Nicholson JL, Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. I. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res* 1972; 44: 13-23.
261. Lauder JM, Mugnaini E. Early hyperthyroidism alters the distribution of mossy fibres in the rat hippocampus. *Nature* 1977; 268: 335-7.
262. Schwegler H, Crusio WE, Lipp HP, et al. Water-maze learning in the mouse correlates with variation in hippocampal morphology. *Behav Genet* 1988; 18: 153-65.
263. Crusio WE, Schwegler H. Early postnatal hyperthyroidism improves both working and reference memory in a spatial radial-maze task in adult mice. *Physiol Behav* 1991; 50: 259-61.
264. Schwegler H, Crusio WE, Lipp HP, et al. Early postnatal hyperthyroidism alters hippocampal circuitry and improves radial-maze learning in adult mice. *J Neurosci* 1991; 11: 2102-6.
265. Gilbert ME. Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 148: 11-8.
266. Gilbert ME, Paczkowski C. Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 145: 19-29.
267. Pavlides C, Westlind-Danielsson AI, Nyborg H, et al. Neonatal hyperthyroidism disrupts hippocampal LTP and spatial learning. *Exp Brain Res* 1991; 85: 559-64.

268. Kavraal Ş. Deneysel Hipertiroidi İle Oluşturulan Hipokampal Uzun-Dönemli Etkinleşme Baskılanmasında Glutamat Ve Östrojen Reseptörlerinin Rolünün İncelenmesi, (Yüksek Lisans Tezi), Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2012: 54.
269. Gould E, Allan MD, McEwen BS. Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormone. Brain Res 1990; 525: 327-9.
270. Rami A, Rabie A, Patel AJ. Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: cell acquisition in the dentate gyrus. Neuroscience 1986; 19: 1207-16.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

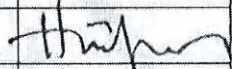
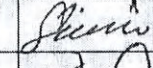
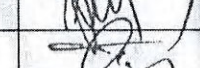
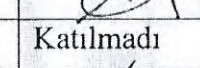
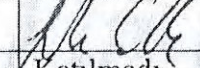
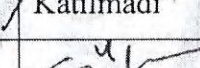
ETİK KURULUN ADRESİ: Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)

Tarih: 12.03.2014

Toplantı Sayısı: 03

Karar No: 14/037

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu **12.03.2014** tarihinde **Prof. Dr. Harun ÜLGER**'in başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun ÜLGER	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Abdullah İNCİ	Prof. Dr.	Veteriner Fak.	
Özlem CANÖZ	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fak.	
Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fak.	Katılmadı
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fak.	
Gökçen Yuvalı ÇELİK	Doç. Dr.	Eczacılık Fak.	
Servet KESİM	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fak.	Katılmadı
Gökçen DİNÇ	Dr.	DEKAM	
Serap ALTUNDAŞ EROĞLU	Av.	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Katılmadı
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Der. Başk.	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	Katılmadı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden **Uzm. Dr. Arş. Gör. Ertuğrul KEKLİK** tarafından sunulan “Yetişkin erkek sıçanlarda androjen blokajının ve androjen yerine koyma tedavisinin uzamsal öğrenme ve bellek üzerine etkisi ile bu hormonal değişikliklerin hipokampusta sinaptik plastitiye etkisinin, elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi.” adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 12.03.2014

Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Harun ÜLGER

İmzası



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Burak Tan
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum tarihi: 14.07.1988
Doğum Yeri: KONYA/TÜRKİYE
Telefon: 05456493417
E-mail: burak_tan49@hotmail.com
Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri,
Fizyoloji Anabilim Dalı, 38039, Talas/Kayseri

EĞİTİM BİLGİLERİ

Orta öğretim: Selçuklu Atatürk Lisesi (2003-2007)
Yüksek öğretim: Dumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü
(2008-2012)
Yüksek lisans: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim
Dalı (2012-)

YABANCI DİL

İngilizce

MESLEKİ DENEYİM

Arş. Gör. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Fizyoloji
Anabilim Dalı (2012-)

AKADEMİK BİLGİLER

Yayınlar

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

1. Tan B., Bitiktas S., Kavraal S., Kandemir B., Kurnaz I.A., Suer C., Sex-dependent effects of chronic L-thyroxine treatment in the water maze. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23 (Suppl 2): S 182.
2. Bitiktas S., Kavraal S., Tan B., Ornek H., Ozdogan K., Dursun N., Suer C., Evidence for nongenomic modulation of synaptic plasticity by L-thyroxine in the hippocampus. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23 (Suppl 2): S 183.
3. Tan B., Karaca B., Bitiktas S., Kavraal S., Ulusoy H. B., Suer C., Alimunium exposure to adult rats impairs long-term potentiation but not short-term potentiation in the dentate gyrus. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23 (Suppl 2): S 537.
4. Tan B., Deneme F., Bitiktas S., Kavraal S., Ascioğlu M., Suer C., Adulthood isolation stress enhances both long- and short-term potentiation in rats. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23 (Suppl 2): S 290.
5. Süer C., Dursun N., Kavraal S., Bitiktaş S., Tan B..Selenium supplementation may reduce impaired long-term potentiation and long-term depression induced by propylthiouracil treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24 (Suppl 2): S 285.
6. Tan B., Bitiktaş S., Kavraal S., Kandemir B., Donmez-Altuntas H., Dursun N., Liman N., Aksan-Kurnaz I., Süer C., Possible involvement of p38MAPK and PP1 in impaired hippocampal function induced by 21-day propylthiouracil treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24 (Suppl 2): S 192-193.

7. Bitiktaş S., Tan B., Kandemir B., Kavraal B., Liman N., Donmez-Altuntas H., Dursun N., Aksan-Kurnaz I., Süer C. Possible involvement of shifting NR₂B subunit to NR₂A subunit in impaired hippocampal function induced by 21-day thyroxine treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2014;24 (Suppl 2): S 193.