

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



SELENYUMUN UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINA
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Proje No: TYL-2014-5101

Yüksek Lisans Tez Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Nurcan DURSUN

Tıp Fakültesi/Fizyoloji

Ebru EROL

Birimi/Bölümü

Tıp Fakültesi/Fizyoloji

Mayıs 2016

KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SELENYUMUN UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINA
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Hazırlayan
Ebru EROL

Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2014-5101 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Mayıs 2016
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Adı-Soyadı: Ebru EROL

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Selenyumun uzamsal öğrenme performansına etkisinin incelenmesi.” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan**Ebru EROL****Danışman****Prof. Nurcan DURSUN****Anabilim Dalı Başkanı****Prof.Dr. Sami AYDOĞAN**

Prof. Dr. Nurcan Dursun danışmanlığında **Ebru EROL** tarafından “**Selenyumun uzamsal öğrenme performansına etkisinin incelenmesi.**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

... /.../ 2016

JÜRİ

İMZA

Danışman : **Prof. Dr.Nurcan DURSUN**
(Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)
Üye : **Prof. Dr. Cem SÜER**
(Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)
Üye : **Yrd.Doç.Dr Leyla ŞAHİN**
(Mersin Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı)

.....

.....

.....

ONAY

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

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

Prof.Dr. Aykut ÖZDARENDELİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle emeğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nurcan DURSUN'a, yardımını ve desteğini esirgemeyen, özellikle teşekkür etmek istediğim hocam sayın Prof.Dr.Cem SÜER'e, çalışmalarımızda bize destek olan Burak TAN, Kalender ÖZDOĞAN, Soner BİTİKTAŞ, Melek BATAKCI, Yeliz BAYAR, Fatma ŞAHİN, Marwa YOUSEF, Ercan BABUR'e, yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarıma, deney hayvanlarının bakımında gösterdikleri emekler için DEKAM personeline, iş arkadaşlarıma, bana destek olan ve daima yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

SELENYUMUN UZAMSAL ÖĞRENME PERFORMANSINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Ebru EROL

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı,

Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2016

Danışman : Prof.Dr.Nurcan DURSUN

ÖZET

Önceki çalışmamızda hipotiroidizm ile hipokampal fonksiyon bozulmasının geliştiği ve selenyum takviyesi ile bozulmanın düzeldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada selenyum(Se) eksikliği ve Se takviyesi yapılan sıçanlarda öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki etkilenme değerlendirilmiştir. Erkek Wistar sıçanlar;1. Kontrol (....), 2.Se takviyeli (10 ppm, Se+10), 3. Se takviyeli (20 ppm, Se+20),4.Se eksik (0.7ppm,Se(-)) olacak şekilde 4 gruba ayrıldı, içerisinde farklı Se içeren diyetler ile 4 hafta beslendi. Sıçanlara Morris su tankında öğrenme testi yaptırıldı test esnasındaki davranışları NOLDUS izleme sistemi ile kayıtları, analiz edildi. Uzun dönemli güçlenme (UDG) değerlendirmesi için, yüksek frekanslı uyarı (YFU) ile medyal perforant yol üzerinden uyarılar verilerek dentat girusdan alan potansiyelleri kayıtları. Uzun dönemli güçlenme (UDG) büyüklüğü, YFS sonrası 55-60. dk arası eksitator postsinaptik (EPSP) ve popülasyon spike (PS) kayıtlarının ortalamaları analizi değerlendirildi ve ANOVA testi ile anlamlılıkları yorumlandı. Hayvanların plazmasında ve hipokampus dokusunda Se seviyeleri ölçüldü.

Grupların hipokampus Se değerleri arasında önemli farklılık bulunmuştur. Se takviyesi (özellikle 20ppm verilenlerde) ve Se eksik besleme öğrenme fonksiyonlarını olumsuz etkilemiştir. Se eksik grupta platformu bulmak için katedilen mesafe 2. ve 3. günlerde, platformu bulma süresi 2., 3., 4. günlerde kontrol grubuna göre önemli derecede artmıştır.Platforma sıçanların ortalama uzaklıkları karşılaştırıldığında yine Se eksik grup denemenin 2., 3., 4., günlerinde kontrole göre en uzak mesafede bulunmuştur. 20+ ppm Se takviyeli grup, hedef kadranda en az süre ile kalmıştır ve bu diğer gruplardan anlamlı derecede farklıdır. İndüksiyon ve idame dönemi Popülasyon Spike (PS)-Uzun Dönemli Güçlenme (UDG) büyüklüğü, Se eksik grupta kontrolden daha küçük bulunmuştur. İndüksiyon ve idame dönemi Eksitator Post Sinaptik Potansiyel (EPSP) Se+10ppm takviyeli grupta kontrole göre azalmıştır.

Sonuç olarak selenyum eksikliği hipokampal fonksiyonları önemli derecede bozmuş, selenyum takviyelilerde ise hipokampal fonksiyonda artış değil aksine bozulma görülmüştür. Selenyum fazlalığı yada eksikliğin hipokampal hücrelerde antioksidan stresi etkileyerek sinaptik plastisite oluşum yollarını olumsuz etkilediği düşüncesindeyiz. Patolojik durumlarda Se takviyesi yapıldığında nöron hücrelerinde önemli derecede iyileştirici etkiye sahip olan selenyum normal canlıda hücre fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir.

Anahtar Kelimeler : Hipokampus Sinaptik Plastite ;Uzun Dönemli Güçlenme; Selenyum.

EXAMINING THE EFFECT OF SELENIUM IN SPATIAL LEARNING PERFORMANCE

Ebru EROL

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology,

Master Thesis, May 2016

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

In our previous study, it has been shown that the deterioration of hippocampal function can be provoked due to hypothyroidism and this hippocampal dysfunction can be abrogated with the help of selenium (Se) supplementation. In this study, we evaluated the learning and memory functions of rats which were fed with/without Se.

Male Wistar rats were fed by different concentrations of Se containing food and they were accordingly classified into four groups for four weeks as follows; 1. Group was composed of Control rats (n=25), 2. Group was composed of Se supplemented rats (10 ppm, Se+10, n=25), 3. Group was composed of Se administered rats (20 ppm, Se+20, n=25), and 4. Group was composed of Se negative rats [0.7 ppm, Se (-), n=25]. Learning test was performed on rats in Morris Water Maze, their behaviors were recorded during the test by using NOLDUS monitoring system and results were analyzed. For the long-term synaptic potentiation (LTP) assessment, alerts were given over the medial perforant path with the high-frequency stimulation (HFS) and field potentials obtained from the dentate gyrus were recorded. LTP size was evaluated with the analysis of mean excitatory postsynaptic (EPSP) and population spike (PS) records for 55-60 minutes after YFS. The significances were evaluated by using ANOVA test. Plasma and hippocampal Se levels were measured in rats.

There was a significant difference between groups in terms of their hippocampal Se levels. Learning functions were negatively affected in rats who received Se supplementation (particularly the ones which were given 20 ppm) and Se negative group which did not receive any Se. In the Se negative group, the distance traveled to find the platform on 2nd and 3rd days and the time to find platform on 2.,3.,4. days significantly increased compared to the control group. When the mean distances of rats to the platform

were compared to each other, it was found that Se negative group had the farthest distance to the platform on 2nd, 3rd and 4th days of the test compared to the control group. Se supplemented group (20+ppm) remained the least time in the target quadrant and this duration was significantly different compared to other groups. Induction and maintenance period population spike (PS)-Long Term Potentiation (LTP) size were smaller in Se negative group compared to control group. Excitatory postsynaptic potential (EPSP) in the induction and maintenance period decreased in Se supplemented group (10 ppm) compared to control group.

Conclusively, selenium deficiency significantly deteriorated the hippocampal functions and it was observed that selenium supplementation did not lead to increase in the hippocampal functions, instead hippocampal functions were further deteriorated. According to our opinion, excess selenium or selenium deficiency negatively influences the synaptic plasticity formation pathways by affecting the antioxidant stress in hippocampal cells. When Se is supplemented in pathological conditions, Se has an important healing effect on neuron cells. However, Se can negatively affect the cellular functions in a healthy organism.

Keywords : Hippocampus; Synaptic Plasticity; Long Term Potentiation; Selenium .

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISA ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HİPOKAMPÜS	2
2.1.1. Hipokampusün Anatomisi	2
2.1.2. Hipokampusün Fizyolojisi.....	4
2.1.3. Hipokampüste Bilgi Akışı	4
2.1.4. Öğrenme ve Bellekte Hipokampusün Rolü.....	4
2.2. SİNAPTİK PLASTİSİTE.....	5
2.2.1. Nöronal Plastisite ve Hebb Kuramı	6
2.3. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME	9
2.3.1. Uzun Dönemli Güçlenmenin Evreleri	9
2.3.2. Uzun Dönemli Güçlenmenin Moleküler Temeli.....	10
2.3.3. Uzun Dönemli Güçlenmenin Gözlendiği Beyin Bölgeleri.....	12
2.3.4. Dentat Girusta Uzun Dönemli Güçlenme.....	14
2.3.5. Eksitator Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon	14

2.3.6. Uzun Dönemli Güçlenmenin Öğrenme ve Bellek İle İlişkisi.....	15
2.4. SELENYUM	15
2.4.1.Selenyum ve İnsan Sağlığı	15
2.4.2.Selenyum İçeren Proteinler	17
2.4.3. Selenyum Metabolizması	21
2.4.4. Selenyum Takviyesi ve Kanser	24
2.4.5. Beyinde Selenyum.....	28
_Toc4489369723. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.DENEY HAYVANLARI VE GRUPLAMA.....	30
3.2.HİPOKAMPÜS SELENYUM DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ	31
3.3. MORRİS SU TANKI UYGULAMASI	31
3.4. UYARI VE KAYIT SİSTEMİ.....	34
3.5.TİPİK ELEKTİRİKSEL YANITIN ELDE EDİLMESİ	35
3.6.VERİ KAZANIMI VE UYARIMI	35
3.7. GİRDİ-ÇIKTI EĞRİLERİ “INPUT – OUTPUT (I/O) CURVE”	35
3.8. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME	36
3.9.VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK	36
4.BULGULAR.....	37
4.1 GRUPLARIN PLAZMA SELENYUM DEĞERLERİ.....	38
4.2 GRUPLARIN HİPOKAMPÜS SELENYUM DEĞERLERİ	38
4.3. SIÇANLARIN YÜZME MESAFESİNE SELENYUMUN ETKİSİ.....	38
4.4. SIÇANLARIN KAÇIŞ SÜRESİNE SELENYUMUN ETKİSİ	40
4.5 SIÇANLARIN YÜZME HIZINA SELENYUMUN ETKİSİ.....	41
4.6. SIÇANLARIN PLATFORMA OLAN ORTALAMA UZAKLIK DEĞERİNE SELENYUMUN ETKİSİ.....	42
4.7. SIÇANLARIN HEDEF KADRANDA BULUNMA ORANINA SELENYUMUN ETKİSİ.....	44

4.8.UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI	45
4.8.1 Farklı Uyarın Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike (PS) Genlik Değeri	45
4.8.2 Farklı Uyarın Şiddetlerine Karşı Oluşan Eksisatör Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi Değeri.....	46
4.9. İNDÜKSİYON VE İDAME DÖNEMİ UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME BULGULARI.....	48
4.9.1 İndüksiyon dönemi PS genliği % değerleri	48
4.9.2 İdame dönemi PS genliği % değerleri	48
4.9.3 İndüksiyon dönemi EPSP eğimi % değerleri	49
4.9.4 İdame dönemi EPSP eğimi % değerleri	50
4.9.5 İndüksiyon ve idame dönemlerine ait ortalama PS genliği ve ortalama EPSP eğimi güçlenme değerleri	51
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	57_Toc448937001
6.KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	Glutatyon peroksidaz (GPx) grubu selenoproteinler..	20
Tablo 2.2	Tiyoredoksin redüktaz (TrxR) grubu selenoproteinler..	21
Tablo 2.3	İyodotironin deiyodinaz grubu selenoproteinler.....	21
Tablo 2.4.	Diğer selenoproteinler.....	21
Tablo 4.1	Grupların Plazma ve Hipokampus Selenyum Değerleri.	38
Tablo 4.2	Grupların yüzme mesafesi.....	40
Tablo 4.3	Grupların kaçış süreleri.....	41
Tablo 4.4	Grupların yüzme hızları.....	42
Tablo 4.5	Grupların Platforma olanuzaklıkları(cm)	

	44
Tablo 4.6	Grupların hedef kadranda bulunma oranı.....
	45
Tablo 4.7.	K, Se+10, Se (-) grubu sıçanlarda 0,1 m A -1,5 m A arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin (mV) değerleri.....
	46
Tablo 4.8.	K, Se+10, Se (-) grubu sıçanlarda 0,1 m A -1,5 m A arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimi (mV/ ms) değerleri.....
	47
Tablo 4.9.	K , Se+10 ve Se (-) Gruplarının, indüksiyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliği ve EPSP eğimi ortalama değerleri.....
	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Hipokampal trisinaptik döngü

şeması.

4

Şekil 2.2. Uzun dönemli güçlenme moleküler temeli şematik görünümü

12

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

sunumu

13

Şekil 2.4. Hipokampüste Uzun Dönemli Güçlenme kaydı sırasında elektrotların

yerleşimi.

15

Sekil 2.5. Se Metabolizması. Bu diagram, Selenyumun vücut proteinleri ile birleştiği, selenoprotein sentezi veya selenoproteinlerin

salgılanmasındaki yolları

göstermektedir.

23

Şekil 2.6. Selenyumun antikanser tedavisine dahil olan mekanizması.

Ant-tümör hücre aktivitesi aracılı selenyum bileşenleri

belirsizdir fakat birkaç yol deneysel çalışmalarla netleştirilmiştir.

Muhtemelen selenyum çoklu yollar sayesinde görev

almaktadır.

27

Şekil 3.1. Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz Morris Su Tankı.....

.....

32

Şekil 3.2 Morris Su Tankının günlere göre uygulama şeması (oklar her günün

ilk

atış

yapılan

kadranını

göstermiştir).....

.....

33

Şekil 3.3 Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.....

.....

34

Şekil 3.4 Deney sırasında almış olduğumuz kayıt örneği.....

.....

35

Şekil 4.1 Grupların plazma selenyum değerleri

.....

37

Şekil 4.2 Grupların hipokampus selenyum değerleri

.....

37

Şekil.4.3.Gruplar için öğrenme peryodundaki her bir günde Moris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi

.....

38

Şekil 4.4. Gruplar için öğrenme peryodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi.

.....

40

Şekil 4.5 Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi

.....

41

Şekil 4.6.Gruplar için öğrenme peryodundaki platforma olan ortalama uzaklık

.....
43

Şekli 4.7.Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değerleri

.....
44

Şekil 4.8.1.Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin değerleri değişimleri.

.....
45

Şekil 4.8.2.Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Eksisatör Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerleri değişimleri

.....
47

Şekil 4.9.1.Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları.

48

Şekil 4.9.2.Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG kaydı idame dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları.

49

Şekil 4.9.3. Populasyon Spike genlik değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait PS genliklerinin

ortalamları

49

Şekil 4.9.4. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının indüksiyon dönemlerindeki ortalama EPSP eğimi değerleri.

50

Şekil 4.9.5. Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri.

51

Şekil 4.9.6. Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve Deney gruplarına ait Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında EPSP eğimlerinin ortalamları

51

KISALTMALAR

Se	: Selenyum (Sodyum selenit)
Se+10	: 10 ppm selenyum verilen grup
Se+20	: 20 ppm selenyum verilen grup
Se(-)	: Selenyum eksik diyet verilen grup
K	: Kontrol
UDG	: Uzun dönemli güçlenme
NMDA	: N-methyl-D aspartat
CA	: <i>Cornu Ammonis</i>
PS	: Populasyon <i>Spike</i>
EPSP	: Eksitator post-sinaptik alan potansiyeli
DG	: Dentat girus
EC	: Entorinal korteks
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
MST	: Morris Su Tankı
YFU	: Yüksek Frekanslı Uyarı
AP	:Anterior - Posterior
ML	:Medial - Lateral
I/O	:Input – Output
5-HT	: Serotonin
PKC	: Protein kinaz-C
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
PKA	: Protein kinaz-A
CER	: Caerulein
GABA	: Gama aminobütirik asit
NE	: Norepinefrin

SUB	: Subikulum
GS1	: Geçiş süresi 1
GS2	:Geçiş süresi 2
MPY	:Mediyal perforan yolak
LPY	:Lateral perforan yolak
MSS	:Merkezi sinir sistemi
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

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bellek bilginin kodlandığı, depolandığı ve geri çağrıldığı bir süreçtir. Deklaratif bellek bilginin sırasıyla neokortikal assosiyatif alanlardan, parahipokampal korteks, entorinal kortekse, dentat girus, kornu ammonis (CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus))’den tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alana ve sonrasında assosiyatif alana ulaşan bağlantılar ile işler. Bu yolağın sinapsları yüksek bir sinaptik plastisite gücü gösterirler; yani sinyal yolağından geçen uyarının frekansı var olan sinapsların güçlenmesine veya kaybolmasına ya da yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olur. Selenyumunun diyetle alımındaki azalma oksidatif stres ilişkili glutasyon peroksidaz, tiyoredoksin reduktaz, methiyonin sulfoksid redüktaz gibi selenoproteinlerin seviyeleri üzerine önemli etki oluşturur. Selenoproteinler reaktif oksijen radikallerini azaltarak oksidatif stresi önler, böylece Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz, gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu azaltır. Yukarda bulguları özetlenen çalışmalardan hareketle, içerikleri aynı olan sadece Se miktarı farklı olan diyetler kullanılarak beslenen sıçanların Morris su tankı performansları ve LTP değerleri karşılaştırılacaktır. Se eksikliği ve Se takviyesi yapılan sıçanlarda davranışsal ve elektrofizyolojik değerlerin nasıl değiştiği ortaya konulacaktır. Bu tez çalışması ile Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda Se tedavi edici etkisinden faydalanılabileceği konusuna açıklık getirilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 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 (1). Hipokampal formasyon serebral korteksin mediyal temporal lobunun içerisine yerleşmiş limbik sistemin çok önemli bir parçasıdır. Bir bütün olarak hipokampus kavisli bir tüp, deniz atı veya koç boynuzu şeklindedir. Ventral ve dorsal kısımları vardır. Aynı kompozisyondan oluşurlar fakat nöronal döngüleri farklıdır (2). Bu genel organizasyon kemirgenlerden insana kadar tüm memeli türlerinde görülmektedir (3). Temel hücre tabakası ve birçok girdinin yüksek laminer dağılımından oluşan görece basit yapısından dolayı hipokampus fonksiyonel yapı çalışmaları için çok elverişlidir. En yoğun bağlantısı temporal lobda hipokampusun yanında seyreden entorinal korteks (EC)'ledir. Entorinal korteksin yüzeyel tabakaları hipokampüse en fazla girdiyi sağlarken derin tabakaları en fazla çıktıyı alır. Hipokampal sistemde bilgi hızlı kazanılır fakat geçici olarak depolanır (4).

Öğrenme ve hafızanın temel hücresel 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 (5,6). Bu durumlar yeni bilgilerin depolanmasında bu yapıların kritik role sahip olduklarını göstermektedir.

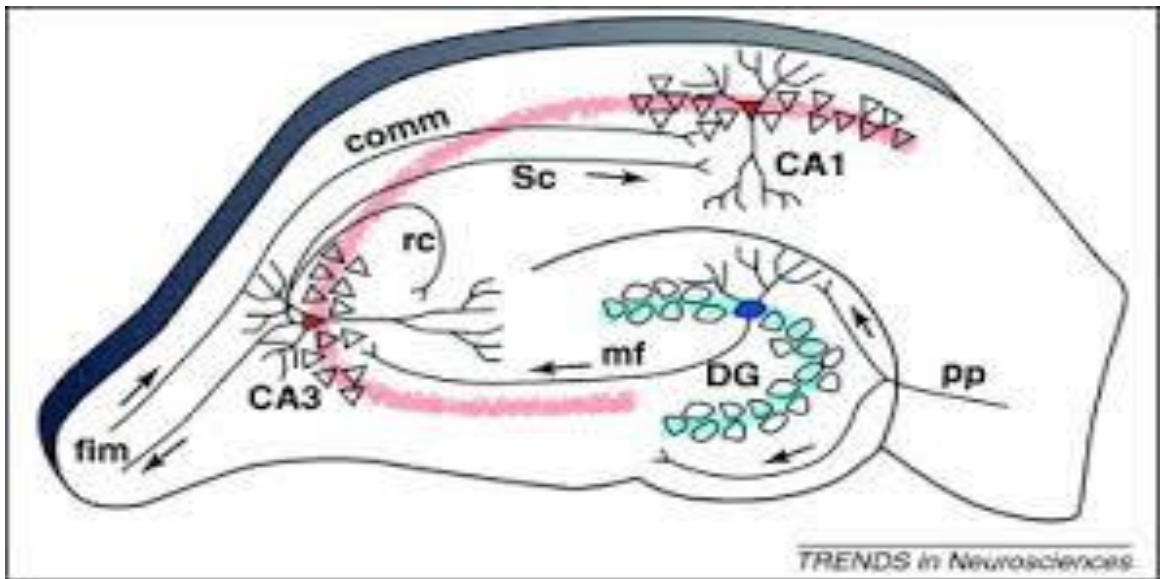
2.2.1. Hipokampusün Anatomisi

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 birbirini üzerine katlanmıştır (7). 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 yoldur. 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 (8). 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.

2.1.2. Hipokampüsün Fizyolojisi

Limbik sistemin bir parçası olan hipokampüs öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir. Hipokampüs bilginin hafızada pekiştirilmesini ve böylece uzun süreli hafızanın oluşturulup gerektiğinde yeniden ortaya çıkarılmasını sağlar. Epilepsi tedavisi için hipokampüsü 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 anterograt amnezi olarak isimlendirilir. Önceden öğrenilmiş bilgilerin kaybedilmesine ise retrograt amnezi adı verilir. Hipokampüsün harabiyetinde anterograt amnezi yanında retrograt 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 anterograt amnezi olmadan retrograt 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 (9).

2.1.3. Hipokampüste Bilgi Akışı

Hipokampüste bilgi akışı genellikle tek yönlüdür ve trisinaptik devre olarak bilinmektedir (10). 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 ayrıdır ve farklı kısa-dönemli ve uzun-dönemli plastisite özelliklerine sahiptirler (11-13). 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 (10).

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 (14). 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 subikuluma bilgileri gönderir ve hem CA1 hem de subikulum lifleri kortikal bilgi döngüsünü tamamlamak üzere EC tabaka-V ve tabaka VI'ya geri döner (15).

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 (16). İternöronlar moleküler hücre tabakasında ve DG'nin hilus bölgesinde bulunur ve perforan yolak ve yosunsu liflerin aktivitesini kontrol ederler.

2.1.4. Öğrenme ve Bellekte Hipokampüsün Rolü

Başlangıçta, hipokampüsün koku duyusu (17) ya da duygu (18) ile ilişkili olduğuna inanılırdı. Dr. William Scoville (19), 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 (20). 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 (21), 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 (22, 23).

Çalışmalar hipokampüste yer/place hücrelerini tanımlamış ve hipokampal fonksiyonun bilişsel harita teorisinin geliştirilmesini sağlamıştır (24, 25). Hipokampüs içinde yer hücrelerinin varlığı, bu yapının mekansal çerçeve (bilişsel harita) ile ilgili uyarıların düzenlediği ve sakladığı kanıtını sağlamıştır (26, 27).

CA3 bölgesinin uzamsal yapının tamamlanması ile ilişkili olduğu, kısmi veya eksik girdiler varlığında önceden depolanmış bilgileri almak için ilgili kapasiteyi oluşturduğu belirtilmiştir (28). 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 (29).

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 (30).

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.

2.2. 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 (31). Yapılan ilk tanım için, anestezi altındaki tavşan hipokampüsünden alınan kayıtlar kullanılmıştır, tekrarlayan uyarı paradigmasının

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 (32). 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 (33). UDG'nin belirgin zamansal fazlarında farklı hücrel 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 (34). 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 (35).

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 (36-38) ikinci olarak da bazal sinaptik yanıtların düşük-frekanslı uyarı paradigmaları ile deprese edildiği gösterilmiştir (39). UDG ve UDB her ikisi de beyin 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 (40) ve hipokampüste gösterilmiştir (41).

DSE 2001'de gösterildiğinde, DSI gibi aynı indüksiyon mekanizmalarını sürdürmek için, glutamaterjik girdilere CB1 reseptörleri GABAerjik nöronlar yerine hedef alınmıştır (42).

Hipokampüste, NMDA reseptörünün bloklanması UDG'yi inhibe eder ve gen ekspresyonunda belirgin bir azalmaya yol açar. Ca^{2+} bağımlı yollar 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 (43).

2.2.1. 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 (44) 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 Lomo (31) 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.

2.3. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME

Uzun dönemli güçlenme, sinaptik güçlenme, hipokampüste ilk olarak 1966 yılında ve daha sonra 1973'de Bliss ve Lømo (31) 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 (45-47). UDG, ilk defa tavşan hipokampüsünde yapılan in vitro çalışmalarla tanımlanmıştır (48). Daha sonra 1973'de, Bliss ve çalışma arkadaşları (31, 49) 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 uyarılara 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 (32, 50-53). 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 (54-56). Bu pre- ve post-sinaptik aktivitenin ilişkisel özelliği hücrel seviyede ilişkisel öğrenmenin arkasındaki mekanizmayı açıklar. UDG girdi-özelliliğine sahiptir, öyle ki indüksiyon anında etkin olmayan girdiler yüksek frekanslı uyarı ile potansiyelize olanlar değildirler (57). 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 (58,59).

Uzun dönemli güçlenme; pekişme, girdi-özümlülüğü ve birleşme özelliklerini içerir (45, 50). Pekişme, belirli bir sinapta meydana gelen UDG için yeterli sayıda afferent lifin eşzamanlı olarak sırayla aktive olmasını belirtmektedir. Başka bir deyişle, uyarımın belirli bir eşiği aşması gerekir. UDG ayrıca girdi-özümlülüğü gösterir. Belirli bir sinapta UDG oluştuğunda, yakınındaki sinapslarda UDG oluşmaz. Böylece, sadece o uyarana ilişkin olan aktif sinapslar "bilgi" depolayabilir. Ancak, eğer belirli bir sinapta 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.

2.3.1. Uzun Dönemli Güçlenmenin Evreleri

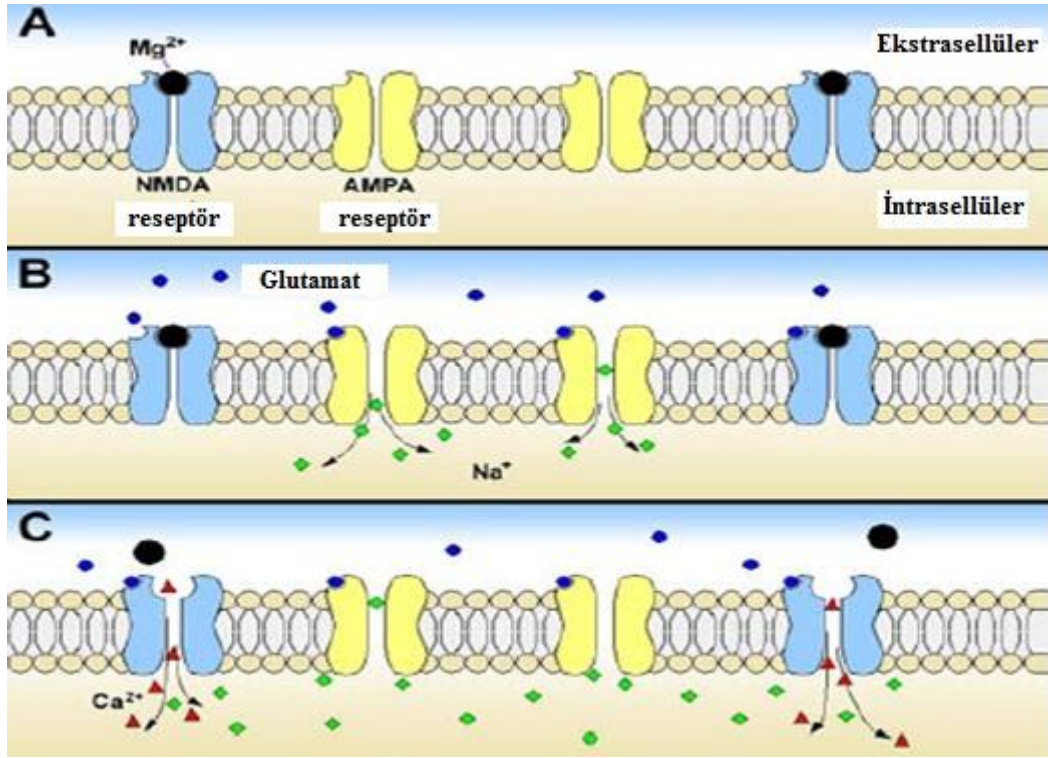
Uzun dönemli güçlenmede yer alan yaklaşık üç evre vardır (45, 60, 61). Başlangıç evresi kısa dönemli güçlenme (KSG) olarak isimlendirilir ve yaklaşık olarak 15-30 dk sürer (61-63). Bunu erken-UDG takip eder ve kabaca 1-3 saat sürer. Bunu da geç-UDG takip eder ve saatlerce veya günler ve haftalarca sürebilir (60, 64). Hatta bazı araştırmacılar indüksiyonu takiben UDG'nin bir yıla kadar stabilize olduğunu bildirmiştir (65). 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 (60, 64, 66-71). 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 (45, 60, 72).

2.3.2. 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

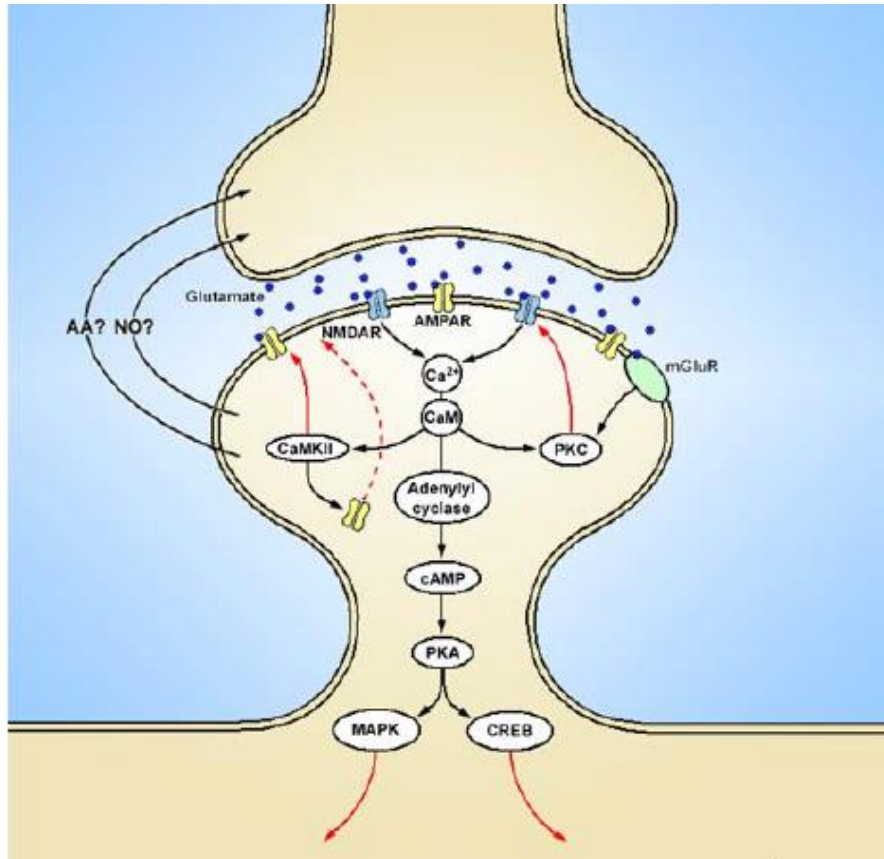
membran potansiyeli dinlenme potansiyeline yakınken magnezyumun NMDA reseptör kanalı boyunca iyon akışını bloklamasından kaynaklanır (73). NMDA aktivasyonu glutamat reseptörünün başka bir tipinin daha önceki aktivasyonuna bağlıdır. Bu reseptörler α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionate (AMPA) 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 (74, 75).



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 (45, 52) araştırmalar UDG'nin öncelikle post-sinaptik değişiklikler yoluyla eksprese edildiğini

göstermektedir (32, 76). Ca^{2+} 'un hücre içine akışı; Ca^{2+} / CaM-bağımlı protein kinaz II (CaMKII), protein kinaz C (PKC) ve adenilat siklaz enzimi aracılığıyla, siklik adenozin 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.) (75, 77-82). Ayrıca PKC'nin fosforilasyonunun post-sinaptik mGluRs aracılığıyla intrasellüler Ca^{2+} depolarına bağlı olabileceği hakkında bazı kanıtlar vardır (83-86). PKC ve CaMKII'nin UDG'nin erken fazı ile ilişkili olduğu görünmektedir (45, 60). PKC aktive edildiğinde Ca^{2+} girişinde bir artışa neden olan NMDA kanallarını fosforile ediyor gibi görünmekte iken (87, 88) CaMKII UDG'yi takiben kanal iletkenliğinde artışa sebep olan AMPA reseptörlerini fosforile eder (89, 90) ayrıca UDG'nin erken fazı sinapsa yeni AMPA reseptörünün taşınması ile de ilişkilidir (91,92).



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 (4, 67, 79, 93, 94).

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 (95-98). Yüksek frekans ya da ilişkisel nöral ateşleme sinapsın içine salgılanmasına yol açar ve pre-sinaptik ve post-sinaptik hücre membranı üzerindeki tirozin-ilişkili kinaz B (TrkB) reseptörlerine bağlanır (99). BDNF'nin presinaptik bağlanması terminal bölgede artmış mobilizasyon ve nörotransmitter kesecikler ile kenetlenmesi yoluyla nörotransmitter salınımında artışla sonuçlanır (100-102). Post-sinaptik olarak TrkB reseptörlerinin BDNF aktivasyonu NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu uyarır (103, 104). Aynı zamanda PKC, MAPK ve CREB de dahil olmak üzere pek çok farklı protein kinaz sinyal yollarının fosforilasyonunu ve akış yönünde aktivasyonunu sağlar (105-109). BDNF'in mevcut aktivasyonel etkileri erken UDG için önemli olabilir (110). Ancak, UDG indüksiyonu ayrıca BDNF'in post sinaptik sentezini uyarır (111, 112) ve bu UDG'nin geç fazı ile ilişkili bir süreç gibi görünmektedir (113-117), bu potansiyel olarak sinaptik ve dendritik morfolojinin değiştirilmesi yoluyla gerçekleşmektedir (117-120). Pang ve arkadaşları (117), 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.

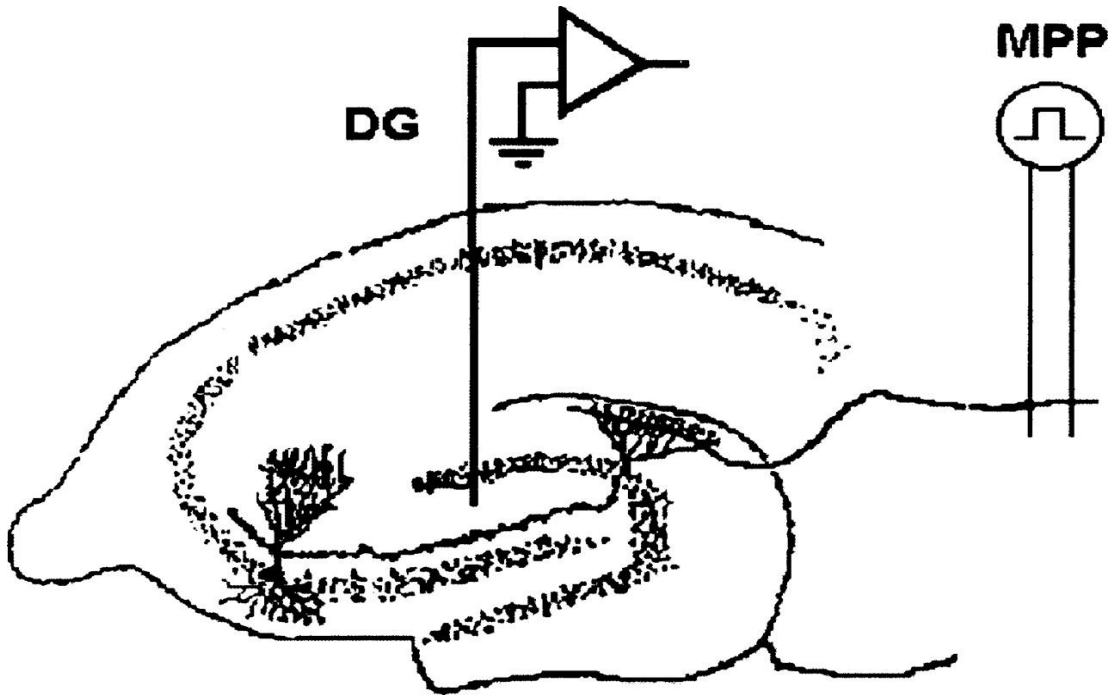
2.3.3. Uzun Dönemli Güçlenmenin Gözlemlendiği Beyin Bölgeleri

Uzun dönemli güçlenme ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarının çoğunluğu hipokampüse özellikle hipokampüsün 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 (50). Ancak, korteksin diğer bölgelerinde de UDG'nin oluşabildiği hakkında pek çok çalışma vardır. Bu bölgelerin visual (121-123), motor (124-126), işitsel (127) ve somatosensorial korteksler (128, 129), amigdala (51, 130, 131) ve medial genikulat nukleus (132) 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 (133, 134). 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 (135-138). Öyle ki duysal deneyimi ile görsel korteksin gelişimsel değişikliğinin altında yatan mekanizmanın bu olduğu düşünülmektedir (139, 140). Ayrıca UDG'nin, hayvanlarda ve insanlarda nosiseptif ağrı yolunun modülasyonu ile ilişkili mekanizmalardan biri olduğu hakkında da önemli kanıtlar vardır. (141-143).

2.3.4. 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 (144).



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

2.3.5. Eksitator Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon

Bliss ve Lomo (49), popülasyon spike amplitüdündeki artıştan tamamiyle 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 (145) 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 (146); ancak Stanton ve Sarvey (147) EPSP'deki artışın popülasyon spike'daki artışın sadece % 47'sinden sorumlu olduğunu bildirmiştir.

2.3.6. 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 (148). Daha sonra pek çok çalışmada UDG ve öğrenme/bellek arasındaki bağlantı için kanıtlar sağlamıştır (149-152).

2.4. SELENYUM

Selenyum ilk olarak İsveç kimyager Jöns Jacob Berzelius tarafından 1817'de sülfürik asidin yan ürünü olarak tanımlanmıştır. Yıllardır selenyum, çiftlik hayvanlarının çevreye yaydığı kimyasal atığı olarak bilinmektedir ve insan sağlığına potansiyel olarak zararlı olabilecek etkileri mevcuttur (153). Fakat 1957 'de Schwarz ve arkadaşlarının öncülüğünde gerçekleştirilen çalışmada, farelere yapılan düşük doz selenyum takviyesinin karaciğer nekrozunun engellendiğinin ortaya çıkmasıyla, selenyumun vücut için gerekli bir mikro besin olduğunun farkına varılmıştır (154-156). 1973'te selenyumun oksidatif hasara karşı koruyucu önemli rol oynayan enzim olan, glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi için de bütünleyici bir parça olduğu keşfedilmiştir. (157,158). O zamandan beri, selenyum, sayısız bilimsel araştırmalarda da gösterildiği gibi insan sağlığında ve hastalıklarında önemli bir role sahip olmuştur (157). Selenyumun, kanser önleyici özelliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Son 30 yılda yapılan birçok klinik denemede elde edilen tutarsız sonuçlar, selenyumun biyolojisinin karmaşıklığına işaret etmektedir ve selenyumun yapısını daha iyi anlayabilmek ve selenyum takviyesinin risklerini azaltmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2.4.1.Selenyum ve İnsan Sağlığı

Selenyum geniş ölçüde vücut dokularına dağılmış halde bulunur. Selenyum birçok fizyolojik süreçlerde rol almaktadır ve selenyumun çok düşük veya çok yüksek konsantrasyonları ciddi sağlık sonuçlarına sebep olabilmektedir (159-162). Örneğin, selenyumun tiroid bezinin fonksiyonlarını düzenlediği bilinmektedir. Selenyum bağımlı iyotironin deiyonidazlar (DOİler) aktif tiroid hormonunun (T3) sentezinde rol almaktadır ve (GPx3) tiroid hücrelerini hidrojen peroksitten korumaktadır (160). Buna ek

olarak, birçok çalışmada selenyum takviyesinin, yaygın olarak görülen otoimmün tiroit hastalığı olan Hashimoto tiroidine karşı etkili olduğu da bildirilmiştir (163). Aynı zamanda selenyumun erkek ve kadın doğurganlığında da önemli role sahip olduğu gösterilmiş, hamileliğin erken safhasında düşük selenyum plazma seviyesinin, düşük doğum ağırlıklı bebek doğumlarına sebep olduğu kanıtlanmıştır (164). Ayrıca, selenyum eksikliği kas lifleri değişimi olarak tanımlanan kasılma bozukluğu ve kas atrofisi ile karakterize edilen kalp hastalığı, iskelet kas bozukluğuna yol açtığı rapor edilmiştir (165). Selenyumun beyin fizyolojisi için de önemli olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş kognitif fonksiyon ve nörolojik bozuklukları olan hastalarda anormal seviyede selenyum bulunmuştur (166). Geçmiş yıllarda gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda düşük selenyum seviyesine bağlı olarak çeşitli insan hastalıkları oranlarının arttığı bildirilmiştir. Örneğin, birçok çalışmada koroner kalp hastalıkları ve belli türdeki kanser ile selenyum konsantrasyonu arasındaki ilişki bildirilmiştir (155,167-170). Birçok araştırmada selenyumun potansiyel antiviral etkileri incelenmiş ve insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) (Edinilmiş İmmün Yetmezlik) bulaşmış hastada, yüksek ölüm oranının selenyum eksikliğine bağlı olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, HIV pozitif kişilerde selenyum takviyesinin enfeksiyona bağlı hastanede yatma oranında da kayda değer düşüş sağladığı rapor edilmiştir (171).

Selenyum, besin zincirine, bitkiler aracılığıyla girer ve gıdalarda bulunan mevcut selenyum miktarını toprağın içerdiği selenyum miktarı belirler. Bu nedenle selenyum alımı coğrafik olarak farklılık göstermektedir ve eksikliğinden toksik etki gösteren miktarlarının bulunmasına kadar geniş bir yelpazede doğada bulunur (172). Kanada, Amerika, Japonya ve Güney Afrika'nın bazı kısımlarında selenyum alımının fazla olduğu belirlenmiştir (160). Oysa Avrupa'da özellikle Doğu Avrupa'da selenyum alımı daha uygundur. Çin ise, selenyumun hem yetersiz hem de fazla olduğu bölgelere sahiptir. Keshan (miyokardiyal fibrozis) hastalığı, Kashin-Beck hastalığı ve Miksödematöz endemik kretenizm gibi birçok hastalıklar, o bölgenin selenyum açısından fakir topraklara sahip olmasından dolayı ortaya çıktığı düşünülmüştür (155). Selenyumun bu hastalıklarda sadece bir kofaktör olarak rol almasına rağmen, diğer faktörlerle birlikte hastalıkların oranlarını ve şiddetlerini etkileyebileceği ve selenyum takviyesinin her koşulda önemli tedavi edici faydalar sağlayacağı da öne sürülmüştür (155,173). Keshan hastalığı endemik kardiyomiyopatidir ve kardiyojenik şok ve konjestif kalp yetmezliğini de içeren akut yada kronik kalp yetmezliği ile karakterizedir (155). Kashin-Beck hastalığında dejeneratif

osteoartropati hastalığı olup, genelde selenyumun yetersiz olduğu bölgelerde gözlemlenmiştir ve tiroit atrofi ile oluşan Miksödematöz endemik kretinizm mental retardasyon ile sonuçlanır (173). Diğer yandan, selenyum toksik konsantrasyon seviyesine ulaştığı durumlarda gözlemlenen, alışılmamış yüksek selenyum konsantrasyon diyeti selenosize (selenyum toksisitesi) yol açar. Semptomlar ise, şiddetine bağlı olarak değişebilir, bunlar zehirlenme, nefeste sarımsak kokusu, zayıf diş sağlığı, kırılğan saç ve tırnaklar, bulantı ve hatta akciğer ödemidir (155). Selenyumun yetersiz yada çok miktarda alımı arasında belli belirsiz bir sınır vardır ve sağlıklı yetişkinler için günlük tavsiye edilen selenyum miktarı erkeklerde günde 60µg, kadınlarda günde 53µg, dır (153,155,160). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre selenyum eksikliğine bağlı hastalıkları önlemek için günde en az 19µg, selenyum gereklidir (174). İnsan diyetinde temel selenyum kaynakları; tahıl taneleri, soya fasulyesi, et, deniz ürünleri, yumurta ve mandıra ürünleridir (155,175,176). Serum veya plazma selenyum konsantrasyonu 122µg, veya daha fazla olan insanlara selenyum takviyesi yapılmaması gerektiği tavsiye edilmektedir (155, 160). Batı nüfus başta olmak üzere toplumun büyük bölümü günlük selenyum ihtiyacını besinlerle almaktadır (160).

2.4.2.Selenyum İçeren Proteinler

Selenyumiçeren memeli proteinleri 3 kategoriye ayrılabilir; bunlar; aktif merkezlerine dahil olmuş selenosistein (Sec) ile birlikte özel enzimatik proteinler, spesifik olmayan selenyum içeren proteinler ve selenyum bağlayıcı proteinlerdir (SBPs) (156,160,177). Besinlerdeki selenyum, enzimatik aktivitelerini Sec formunda [(Se-içeren sistein homoloğu (Cys) olan selenoproteinler aracılığıyla] gösterir. Selenoproteinlerin biyosentezi karmaşıktır ve Sec'in ribozoma insersiyonuna yol açan özelleşmiş reaksiyonları içeren birçok adımdan oluşan bir süreçtir. Sec'in insersiyonu mRNA'daki UGA kodonu tarafından belirlenmektedir (155,178). UGA kodonu aynı zamanda dur kodonu da olduğundan dolayı, stemloop yapısı olan insersiyon sekansı (SECIS), mRNA'nın UGA'sının aşağı kısmından 30-ifade edilmemiş bölge (30UTR)'ye kadar Sec olarak okunan UGA için gereklidir (155,179). Buzamanakadar,insanda 25 selenoprotein bulunmuştur (Tablo1;156,181). Selenoprotein lerin sentezi selenyum miktarına duyarlıdır fakat bütün seleneproteinler aynı yolla oluşturulmaz (182,183). Tip I iyodotironin deiyodinaz (DIO1) ve selenoprotein P (Se1P) gibi birkaç selenoproteinlerin m RNA düzeyi uzun süreli selenyum eksikliği sırasında

bile nispeten yüksek miktarda bulunmaya devam etmektedir fakat selenyum alımı azaldığında GPx gibi diğer selenoproteinlerin düzeyleri hızlıca düşmektedir (182). Selenoproteinlerin mRNA ekspresyonları hücre homeostazında rol alan özgül selenoproteinler ile ilişkilidir (183,184). Selenoproteinlerin hücre içinde sergilenen konumu, onların fonksiyonlarını ve regülasyonunu anlamayı sağlamaktadır (183). Buna rağmen tüm selenoproteinlerin işlevsel tanımlarında, redoks-aktif özelliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Buda selenoproteinlerin sadece antioksidan enzimler olmadığını kanıtlamıştır. Örneğin, MsrB1 (Se1R ya da Se1X olarak da bilinir) sitozol ve çekirdekde bulunur, memelilerde MsrB enzim ailesinde tek selenoproteindir (185, 186). MsrBs metiyonin sülfoksit redüktazlara (Msrs) aittir; ki bu enzimler metiyonin ve protein fonksiyonunu ayarlamak için serbest ve protein bazlı metiyonin sülfoksidin indirgenmesini katalize eden tiyol-bağlı enzimlerdir. (185, 187). Nitekim, protein fonksiyonlarının düzenlenmesinde kükürt içeren artıkların oksitlenmesi, redoks kontrolünde anahtar mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır (188). MsrB1 Mical proteinleriyle beraber, memelilerde aktinin geri dönüşümlü alana özgü şekilde bağlanması ve çözülmesini kontrol etmektedir (188,189). Önemli olarak, MsrB ailesinin katalizör etkinliğindeki diğer iki üyesi MsrB2 ve MsrB3 Cys- içeren izoenzimlerdir ve bu enzimlerin MsrB1'e belirgin oranla etkinliğinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (185,190).

Selenoproteinlerin diğer spesifik fonksiyonları arasında; glutatyon bağımlı hidroperoksin uzaklaştırılması, tiyoredoksinlerin azaltılması, selenofosfat sentezi, tirod hormonlarının aktivasyonu ve tiyoredoksin inaktivasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğünün sağlanması, selenyumun sistemik transportu ve ER- ilişkili proteinlerin yıkımı bulunmaktadır (156,158). Selenyumun insan sağlığı ve gelişimindeki rolünü insan selenoproteomu oluşturan tüm proteinlerin kombinasyonu aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir (160). Ek olarak, selenosistein birleşiminde, selenyum, metiyonindeki (Met) kükürtün yerine geçebilir ve selenometiyonin (Se-Met) formunu oluşturabilir (191). Protein sentezlenirken hücreler metiyonini ve selenometiyonini birbirinden ayıramadığı için, selenometiyonin hemen metabolize olmaz, metiyoninin yerleşeceği proteinlere rastgele birleştirilir (153,172,192). Gerektiğinde, Se-Met tersinir olarak salınır ve translokasyon yolağı ile selenosisteine çevrilir; ki selenosisteinde ardından selenoprotein sentezinde kullanılır. Selenometiyoninin genel vücut proteinleriyle bu belirsiz birleşmesi

selenyumun organizmada depolanmasını sağlar. Bu durum da selenometiyonin takviye diyetinde diğer selenyum bileşiklerine göre daha fazla avantaj sağlamaktadır (153,191). Örneğin, selenometiyonin takviye edilen hayvanlar, selenit takviyesi yapılan hayvanlara göre daha fazla selenoenzim faaliyeti göstermektedir (191). İskelet kasları, pankreas, karaciğer, böbrek gibi protein sentezi yüksek oranda olan organlar selenometiyonin açısından zengin kaynaklardır (191,192). Metiyoninin selenometiyonin tarafından yer değiştirmesi protein yapısını önemli düzeyde değiştirmez ve proteinlerde metiyonin yerine selenometiyoninlerin rastgele eklenmesi, amino asit oluşumu esnasında gelişen içindeki radikal türlere karşı koruma sağlayabilmiştir (153,190). Ayrıca, metiyonin ile selenometiyonin amiloid proteinlerde yer değiştirmesi agregasyon ve nörotoksiteyi düzenlediği bildirilmiştir ve bu bilgi ile amiloid hastalıklar için selenometiyonin takviyesinin potansiyel etkileri öne sürülmüştür (193). Bir diğer selenyum içeren protein grubu ise şimdiye kadar fonksiyonları tam bir şekilde tanımlanamamış olan ve selenyum kovalent bağlayan selenyum bağlayıcı (Sel-binding) proteinlerdir (176,178). SBPs ler çok daha küçük protein ailesidir ve en çok üzerinde çalışılan ise SBP1 dir. SBP1'in tam olarak fizyolojik fonksiyonları bilinmemektedir (194,195). Buna rağmen SBP1'in intra-golgi taşıma işleminde ve ubiquitinasyon aracılı protein yıkımı yolları ile ilgili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, SBP1'in malin transformasyonu ve kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Önemli ölçüde azaltılmış SBP1 seviyesi multiple epitelyum tümör gelişimine neden olmuştur ve düşük SBP1 ekspresyonu çeşitli insan kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (196,197).

Tablo 2.1 Glutatyon peroksidaz (GPx) grubu selenoproteinler.

SELENOPROTEİN	FONKSİYONU
Grup I (GPx Grubu)	Antioksidan enzimlerdir; hidrojen peroksit, lipid ve fosfolipid hidroperoksitleri uzaklaştırırlar. Böylece membran bütünlüğünü sağlarlar. Eikazonoid sentezini ve enflamasyonu modüle ederler. Lipidler, lipoproteinler ve DNA gibi biyomoleküllerde oksidatif hasarın daha da ilerlemesini önlerler
GPx1(sitozolik GPx)	Hücreleri hidrojen peroksidin oluşturacağı hasardan korur.
GPx2 (gastrointestinal GPx)	Gastrointestinal kanalı, enflamasyona karşı korur
GPx3 (plazma GPx'i)	Hücreleri hidrojen peroksidin (H ₂ O ₂) oluşturacağı hasardan korur
GPx4(fosfolipid hidroperoksit GPx)	Gelişmekte olan sperm hücrelerini oksidatif hasara karşı korur ve daha sonra olgun spermin stabilitesi ve motilitesi için gerekli yapısal bir proteine

	polimerize olur. Ayrıca hücre membranlarını lipid peroksidasyona karşı korumaktadır.
GPx5(epididimal androjen-ilişkili protein)	Epididimiste bulunan spermatozoayı lipid peroksidasyondan koruduğu ve/veya prematür akrozom reaksiyonlarını önlediği düşünülmektedir.
GPx6 (olfaktör GPx)	Sadece embriyoda ve erişkin koku hücrelerinin epitelinde yer almaktadır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.2 Tiyoredoksin redüktaz (TrxR) grubu selenoproteinler

Grup II (Tiyoredoksin Redüktaz Grubu; TrxR)	DNA sentezinde nükleotidlerin redüksiyonunu, antioksidan sistemlerin rejenerasyonunu ve hücrenin yaşayabilirliği ve proliferasyonu için kritik olan hücre içi redoks durumunu sağlar. DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin bağlanması redoks kontrolünü gerçekleştirerek, gen ekspresyonunu regüle eder.
TrxR1(sitozolik tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H ₂ O ₂ 'nin oluşturduğu hasardan organizmayı korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
TrxR2(testis tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H ₂ O ₂ 'nin oluşturduğu hasardan testis dokusunu korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
TrxR3 (mitokondriyel tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H ₂ O ₂ 'nin oluşturduğu hasardan mitokondriyi korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
G-rich	Görevi tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.3 - İyodotironin deiyodinaz grubu selenoproteinler.

GrupIII (iyodotironin Deiyodinazlar)	T ₄ 'den aktif tiroid hormonu T ₃ 'ün oluşumunu ve regülasyonunu katalize ederler.
Deiyodinaz I	T ₄ 'den T ₃ ve rT ₃ oluşumunu katalizler. Karaciğer ve böbrekte bulunur.
Deiyodinaz II	T ₄ 'den T ₃ oluşumunu katalizler. Kalp, iskelet kası, SSS, yağ ve tiroid dokusunda bulunur.
Deiyodinaz III	T ₄ 'den rT ₃ oluşumunu katalizler. Fetüs ve plasentada bulunur.

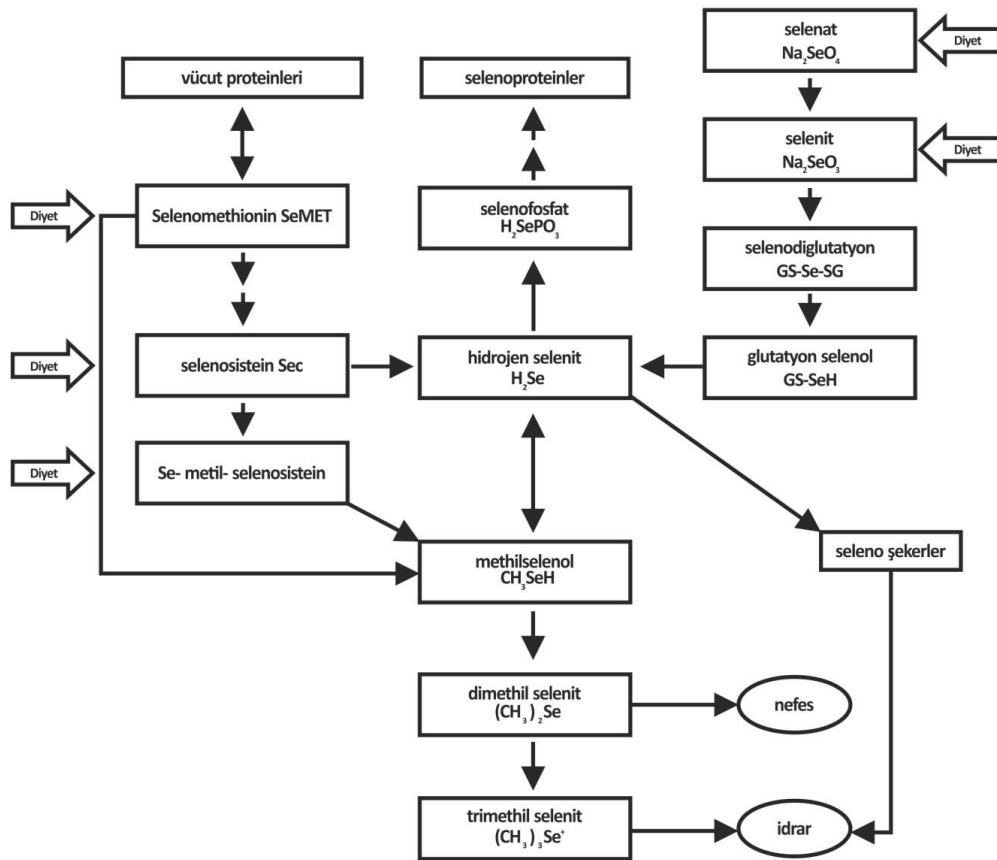
Tablo 2.4. Diğer selenoproteinler.

Grup IV (Diğer Selenoproteinler)	
Selenoprotein P	Selenyum için bir transport proteindir. Plazmada bulunur ve vasküler endotel hücreler ile ilişkilidir. Endotel hücrelerini peroksinitrit ile oluşan hasara karşı koruduğu gözlenmiştir.
Selenoprotein Pb	Glisin redüktaz kompleksinin bir parçasıdır.
Selenoprotein W	Ağırlıklı olarak iskelet kaslarında ve kalpte eksprese edilir ve oksidasyon-redüksiyon proseslerini gerçekleştirdiği ve kas fonksiyonu için gerekli olduğu düşünülmektedir
Selenoprotein T	Nöropeptid hipofizer adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP) tarafından regüle edilen kalsiyum immobilizasyonunda ve nöroendokrin sekresyonda rolü olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein T2	Görevi tam olarak bilinmemektedir.
SelenoproteinR (SePX1)	Metiyonin sulfoksit redüktaz B ailesine aittir ve birçok fetal ve erişkin dokularında eksprese edilir.
SelenoproteinR (Metiyonin Rsulfoksit redüktaz;Selenoprotein X)	Tiyoredoksini redüktan olarak kullanan reaksiyonlarda okside metiyonin kalıntılarının stereospesifik redüksiyonun katalizlediği belirlenmiştir. Hayat siklusunun uzunluğuyla bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein N	Bu proteinin ryanodin reseptör kalsiyum salınım kanal aktivitesiyle ilişkili olduğu ve insan embriyo kaslarında bulunmaktadır. Musküler distrofi hastalığıyla bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir.
18 kDa selenoprotein	Böbrek başta olmak üzere çok sayıda dokuda bulunan önemli bir selenoproteindir. Selenyum eksikliğinde böbrek selenyum düzeylerini korumakla görevlidir.
Prostat epitel selenoproteini (15 kDa)	Ventral prostatın epitel hücrelerinde bulunur. Glutasyon peroksidaza benzeyen redoks fonksiyonuna sahip olduğu ve sekretör hücreleri karsinomaya karşı koruduğu düşünülmektedir
Selenoproteinfosfat sentetaz	Selenosisteinin prekürsörü olan selenofosfat sentezi için gereklidir.
Selenoprotein S	Yanlış katlanmış proteinlerin endoplazmik retikulumdan sitozole retrotranslokasyonunda görevlidir. Ayrıca enflamatuar ve immün cevapta da görevi olabileceği düşünülmektedir.

2.4.3 Selenyum Metabolizması

Diyetteki organik ve inorganik selenyum içeriğinin çoğu kolayca emilir ve karaciğere geçer (198). Selenyum türlerinin emilimi çoğunlukla çeşitli mekanizmalarla ince bağırsakta olur ve çoğunlukla üzerlerindeki sülfür analoglarını, paylaşarak olmasına rağmen, diyetdeki selenyum emiliminden sorumlu olan özgül taşıyıcılar hakkında bir kesinlik yoktur (155,199). Selenat pasif diffüzyonel bir süreçle parasellüler yani hücreler

arası emilir. Absorbisyonunu takiben hücre içindeki ATP sülfürlaz tarafından bir selenyum analogu olan 3-fosfoadenozin 5-fosfosülfata çevrilir (199). Selenyumlu aminoasitlerden yada selenyum içeren aminoasitlerden olan SeMet, Sec yine transsellüler mekanizmalarla emilir ancak bu taşıyıcı proteinlerin gösterilmesi ve bu moleküllere olan afiniteleri tam olarak belirlenememiştir (199,200). Karaciğer, selenyum içeren protein sentez yeri olarak, selenyum metabolizmasında anahtar rol oynar (155).



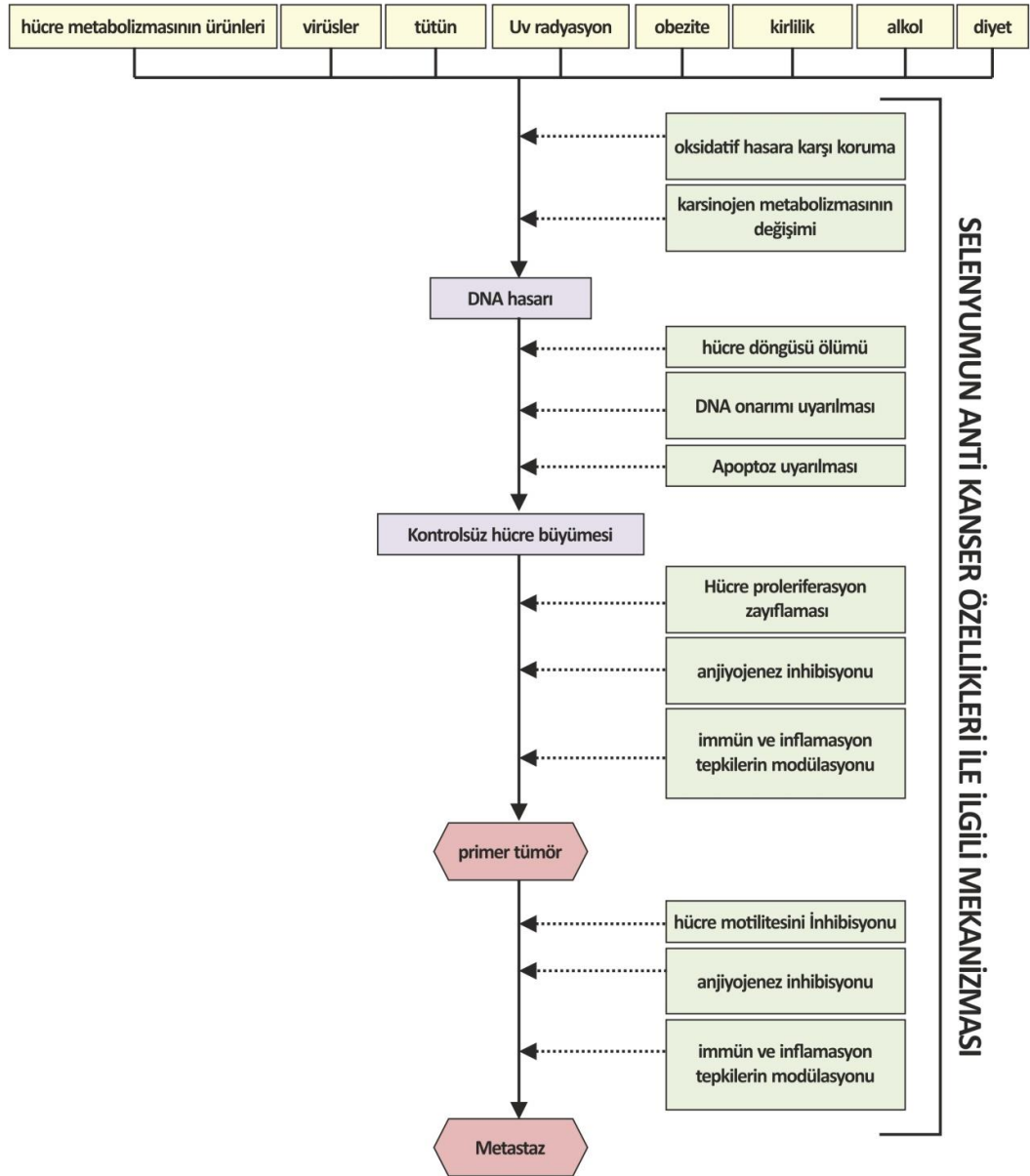
Sekil 2.5. Se Metabolizması. Bu diagram, Selenyumun vücut proteinleri ile birleştiği, selenoprotein sentezi veya selenoproteinlerin salgılanmasındaki yolları göstermektedir.

2.4.4. Selenyum Takviyesi ve Kanser

Selenyumun en çok dikkat çeken özelliği anti-kanser olma özelliği olmuştur. Geçtiğimiz 40 yılda epidemiyolojik alanda yapılan araştırmalarda, selenyum seviyesi yüksek toprakların bulunduğu bölgelerde, kanser oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu toplumlarda bazı kanser türlerinin oluşması ve plazma selenyum seviyeleri arasında bir korelasyonun olduğundan söz edilmektedir (160,167,170,201). Selenyumun antikanser özellikleri çoğunlukla supra beslenme düzeylerinde olduğu görülmüştür. Selenyumun kanser önleme potansiyelinin dışında, kanser tedavisi potansiyelin olduğu da ayrıca rapor edilmiştir (157,160,201-203). Selenyum takviyesiyle birlikte yapılan geleneksel kanser terapilerinde kullanılan standart kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırdığı, yan etkilerini sınırlandırdığı, tedavinin etkinliğini azaltmadan hasta nın genel durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir (204-206). Geniş çaplı birçok klinik denemede, selenyum katkısının anti-kanser etkileri araştırılmış fakat oluşturulan raporlara göre sonuçlar birbiri ile çelişmiştir. Örneğin, 1990'lı yılların ortalarında, Clark ve arkadaşları tarafından, kanser beslenmesinin önlenmesi (NPC) denemesi gerçekleştirilmiş ve 4,5 yıllık selenyumlu maya formunda 200µg selenyum takviyesinin, kayda değer oranda prostat kanseri de dâhil birçok yaygın kanserle birlikte kanser ölüm oranlarında düşüş sağladığı ortaya konmuştur (207). Çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır ve 1000'den fazla katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Bu katılımcıların non-melanoma deri kanseri geçmişleri bulunmaktadır. Buna karşın, yakın zamanda Selenyum ve E Vitamini Kanser Önleme İzi (SELECT) adında bir çalışma geniş ve heterojen sağlıklı erkekler ile gerçekleştirilen bir çalışmadır. Bu çalışmanın erken sonuçlarına göre ne selenyumun yada selenometioninin (selenyum içeren mayanın en başlıca komponenti) ne de E vitamini prostat kanserini önlememiştir (208). Bu çalışmanın erkenden durdurulmasının nedeni selenyum takviyesi yapılan grupta anlamlı olmayan düzeyde de olsa tip 2 diyabet risk artışının görülmesidir. Denemelerin birbiriyle çelişen sonuçları selenyum ve insan sağlığı arasındaki ilişkiyi etkileyebileceği düşünülen ilave genetik faktörler olabileceğini işaret etmektedir. Genomik beslenme çalışmaları birçok hastalık için (kanser de dâhil) bu hipotezi doğrulamaktadır. Bu çalışmalarda selenoprotein sentezi ve etkinliklerinin yanı sıra selenyum metabolizmasını değiştiren bir dizi nükleotid polimorfizmi (SNP) ile bağlantılı kanser dâhil birkaç hastalık riskinin olduğu hipotezini de onaylamıştır (179,209). Örneğin, selenositeinin mRNA'nın 3'-çevirilmemiş bölümünü (3'UTR) bulunmasından

dolayı gen kodu, 3'UTR olan bölgenin içindeki SNP'lerin selenoprotein sentezini ve selenyum diyetine tepki edebileceği ileri sürülmüştür (210). Aslında, SNPs, GPx4 ve 15-kDa selenoproteinlerinin 3'- çevirilmemiş bölümünde (3'UTR) bulunmuştur (211,212). Ayrıca, çalışmaların sonuçlarının araştırmacıların kafalarını karıştırmasının nedeni selenyum biyolojisinin moleküler düzeyde yeterince anlaşılmaması ve selenyum takviyesinin risk-fayda aralığında olup olmadığına ve bu takviyenin katılımcıların bazal selenyum seviyelerine uygun olup olmadığına dikkat edilmediğinden dolayı ve kanser önleyici etkilerinin konsantrasyona bağımlı olarak değişmesinden dolayı olabilir (158,179,201,213). Gelişmekte olan kanıtlar insanlardaki selenyum seviyesi ile bazı kanserler arasındaki ilişkinin doğrusal olmaktan ziyade U-şeklinde olduğunu göstermektedir ve ek selenyum alımı düşük selenyum seviyeleri olan insanlar için faydalı olabilirken, yeterli veya daha fazla seviyede selenyum plazmaya sahip olan bireyleri olumsuz etkileyebilmektedir (153,160). Aslında, NPC denemesinde ortalama bazal plazma selenyum düzeyi 114 ng/ml 135 ng/ml'dir (153). Ayrıca, selenyumun biyolojik etkinliğinin kimyasal özelliklerine bağlı olduğu görülmüştür (194). Selenyum organik (Se-Met) ve inorganik (sodyum selenit, Na₂Se) formda bulunmaktadır(153).İnsan diyetinde selenyumun temel kaynağı selenometiyonindir (Se-Met) ve genellikle selenyumlu maya da dâhil olmak üzere selenyum takviyesi formüllerinin ana bileşenidir (153). Buna rağmen, her iki organik ve inorganik selenyum bileşikler beslenme ve takviye kaynağı olarak kullanılabilir; emilim, doku birikimi, metabolizma, hareket mekanizması ve dolayısıyla biyolojik hareketleri açısından birbirlerinden ayrılabilirler (153,214-216). Selenyum açısından zenginleştirilmiş maya piyasada mevcuttur ve bu en yaygın selenyum kaynağıdır. Ayrıca klinik denemelerde de en yaygın selenyum takviyesi olarak bu form kullanılmaktadır (217). Son yıllarda mikroalgler ile ilgili örnekler sunulmuştur; *Chlorella Vulgaris* selenyumu yüksek bir verimlilik ile biriktirmektedir ve etkin olarak inorganik selenyum formlarını organik formlarına dönüştürmektedir. Bu nedenle de mikroalglerin Selenyum takviyesinde alternatif olarak kullanımı ümit vaat etmektedir (216,218,219). Selenyumun kanser önleyici etkisini açıklayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (153). Mutajenik oksidatif stres, kanser sürecinin başlangıcındaki temel faktör olarak bilinmektedir ve genellikle selenyumun kanser önleyici etkisinin oksidatif hasara karşı koruma olduğu düşünülmektedir. Selenyumun antioksidan özelliklerini özellikle GPxs ve tioredoksin redüktazlar (TXNRDs) aracılığıyla gösterdiği öne

sürülmektedir. Ancak selenyumun antikarsinojenik aktiviteleri genellikle supra beslenme seviyesiyle gözlemlenmiştir ve bu maksimum selenoprotein sentezlemesi için gereken dozun çok üstündedir. Bu sonuçlara göre, selenyumun antioksidatif özelliklerinin maksimum olmadığını ya da en azından selenyumun kanser önlemeye katkıda bulunan tek faktörün olmadığını öne sürülmüştür. Selenyumun kanser önleyici etkilerinin belirli selenyum metabolitleri tarafından olabileceği de ileri sürülmüştür (177,214,220). Muhtemelen takviyenin supra beslenme seviyesi artırılmış konsantrasyonu olan monometil selenyum türlerinde olduğu düşünülmektedir. Selenyum bileşiğinin kimyasal yoldan önleyici etkinliğinin, aktif selenyum formunun metabolik dönüşüm oranına bağlı olabileceği düşünülmektedir (177,214). Selenyumun kanser gelişimi üzerindeki koruyucu etkisinin birden fazla mekanizmayla olabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır. Bu mekanizmalar; DNA onarımı stimülasyonu, enflamatuvar etkinin ve yanıtların düzenlenmesi, hücre siklusunun regülasyonu ve hücre proliferasyonunun yavaşlatılması, hücre motilitesinin ve anjiyogenezin inhibisyonu şeklinde özetlenebilir (176,178,181). Selenyumun çoklu yollarda rol alması muhtemeldir ve bütün bu mekanizmalar selenyumun anti-kanser özelliklerini oluşturmaktadır. Selenyum biyolojisinin daha iyi anlaşılması kanserin önlenmesinde ve tedavisinde etkin kullanımının sağlanması açısından şarttır.



Şekil 2.6. Selenyumun antikanser tedavisindeki etki mekanizmaları.

2.4.5. Beyinde Selenyum

Normal diyet seviyesinde selenyum incelendiğinde, en yüksek selenyum konsantrasyonu böbrekte bulunmuştur. Böbrekten sonra sırasıyla, karaciğer, dalak, pankreas, kalp, beyin, akciğer, kemik ve iskelet kasında selenyum bulunmaktadır (166). Beyin selenyum birikimi ve metabolizması bakımından, diğer vücut dokularına kıyasla ayrıcalıklı bir organdır (166,221,222). Deneysel çalışmalar; selenyumdan eksik beslenen hayvanların beyinlerinde, normal beslenenlere göre nispeten yüksek seviyede selenyumun muhafaza edildiğini göstermiştir, buna karşın karaciğer ve böbrek dâhil diğer organlarda selenyum konsantrasyonu ciddi bir şekilde tüketilmiştir (223). Ayrıca, selenyum eksikliği olan hayvanlara selenyum verildiğinde mevcut selenyumun büyük bir kısmının, hayvan beyni tarafından hızla alındığı görülmüştür. Bu ve diğer raporlara göre; selenyumun, beynin fizyolojik fonksiyonunda önemli rol oynadığını söylenebilir. Aslında, işlevsel olarak tanımlanmış selenoproteinlerin, rekatif oksijen türlerini (ROS) ortadan kaldırmak ve antioksidan savunmasını desteklemek yoluyla nörodejenerasyona karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak; beyin tümörü, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı gibi beyin hastalığına sahip hastalarda plazma ve beyindeki selenyum konsantrasyonundaki değişimler rapor edilmiştir (166,194,206). Beynin selenyumu tutması üzerine yapılan çalışmalar, selenyumun diğer dokularda harcanmasına rağmen beyindeki bazal seviyesini koruyan belirli bir mekanizmanın var olduğunu göstermiştir (224,225). Deneysel araştırmalar, Se1P geni silinmiş farelerin ciddi nörolojik bozuklukları ve büyük ölçüde beyin selenyum seviyesinin, suboptimal selenyum seviyesinin altına düştüğünü ortaya çıkarmıştır (156,221). Se1P öncelikle karaciğerde üretilir ve selenyumu periferal dokulara dağıtarak selenyum homeostazisinin sürdürülmesinde rol oynar. Farenin plazmasındaki selenyumun yaklaşık %75'i Se1P formunda bulunmaktadır (166,226). Beyindeki Se1P'de, beynin çoğunlukla gri ve beyaz maddesinde bulunmaktadır ve ayrıca beyin omurilik sıvısında da mevcuttur. Astrositlerin Se1P'yi sentezledikleri ve salgıladıkları bildirilmiştir (227). Selenyum ve spermatogenez üzerinde yapılan çalışmalar doğrultusunda, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ailesinin üyesi olan apolipoprotein E reseptör-2 (apoER2) 'nin Se1P endositozuna yardımcı olduğu ve testis için selenyum tedarik ettiği keşfedilmiştir (228). Daha sonraki araştırmalarda apoER2 -/- olan farenin selenyum seviyesinin önemli ölçüde azalması, apoER2'nin beyin içinde selenyum tedarik ettiğini göstermiştir (226). Beynin yüksek düzeylerde selenyum

içerme kapasitesinin SelP-apoER2 ikilisinin etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (229). İlk etkileşim kan beyin bariyerinde olmaktadır burada SelP beyin kılcal damar hücrelerinden sirkülasyona aktarılır (229). SelP' nin bundan sonraki akıbeti bilinmemektedir. Bir hipoteze göre, damar endotel hücreleri selenyumun henüz tanımlanmamış formunu beyne salgılamaktadır. İkinci etkileşimin beyinde astrosit ve muhtemelen diğer beyin hücrelerinin selenyumunu alıp beyin interstisyel sıvısına SelP olarak salgılayıp daha sonra apoER2 eksprese eden hücreler tarafından alındığı şeklindedir (229). Önemli olan, astrositlerin SelP'i ürettiği ve salgıladığının gösterilmiş olmasıdır (230). Beyinde apoER2'in esas olarak nöronlar tarafından eksprese edildiği bulunmuş ve beyindeki SelP-apoER2 etkileşiminin genellikle nöronlardaki selenyum seviyesini koruduğu da var sayılmıştır (229).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 15.01.2014 tarih ve 14/010 sayılı onayı ile ve Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)' nden sağlanan Wistar Albino cinsi vücut ağırlıkları 100-200 gr olan 2 aylık genç erkek sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar, deney süresince sıcaklığı 23 ± 2 °C ye ayarlanan % 60 nemdeki ortamda, saat 07.00 -19.00 ve 19.00-07.00 arasında 12'şer saatlik aydınlık-karanlık döngüsü uygulanarak ve 20x40x15cm ebatlardaki kafeslerde 4'er sıçan olacak şekilde barındırılmıştır. Sıçanların beslenmeleri için standart pellet yem ve çeşme suyun içine uygun miktarda (10 ppm ve 20 ppm) selenyum konulup beslenmede herhangi

bir sınırlama yapılmamıştır. Tüm deneyler sabah 08:30 ile 16:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada "Deney Hayvanları Kullanım ve Etik İlkeler" prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuştur. Deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü sıçanların vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen gösterilmiştir.

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplama

Çalışmamızda Wistar Albino cinsi 100 adet erkek sıçan gruplandırılarak çalışılmıştır;

1.Kontrol	(K)	(n=25)
2.Selenyum verilen	(Se+10)	(n=25)
3.Selenyum verilen	(Se+20)	(n=25)
4.Selenyum eksik grup	Se(-)	(n=25)

Her gruptaki sıçanların 16 adedi öğrenme deneyi için, 9 adedi ise LTP kayıtlarında kullanılmıştır

3.2. Hipokampus Düzeyleri Ölçümü

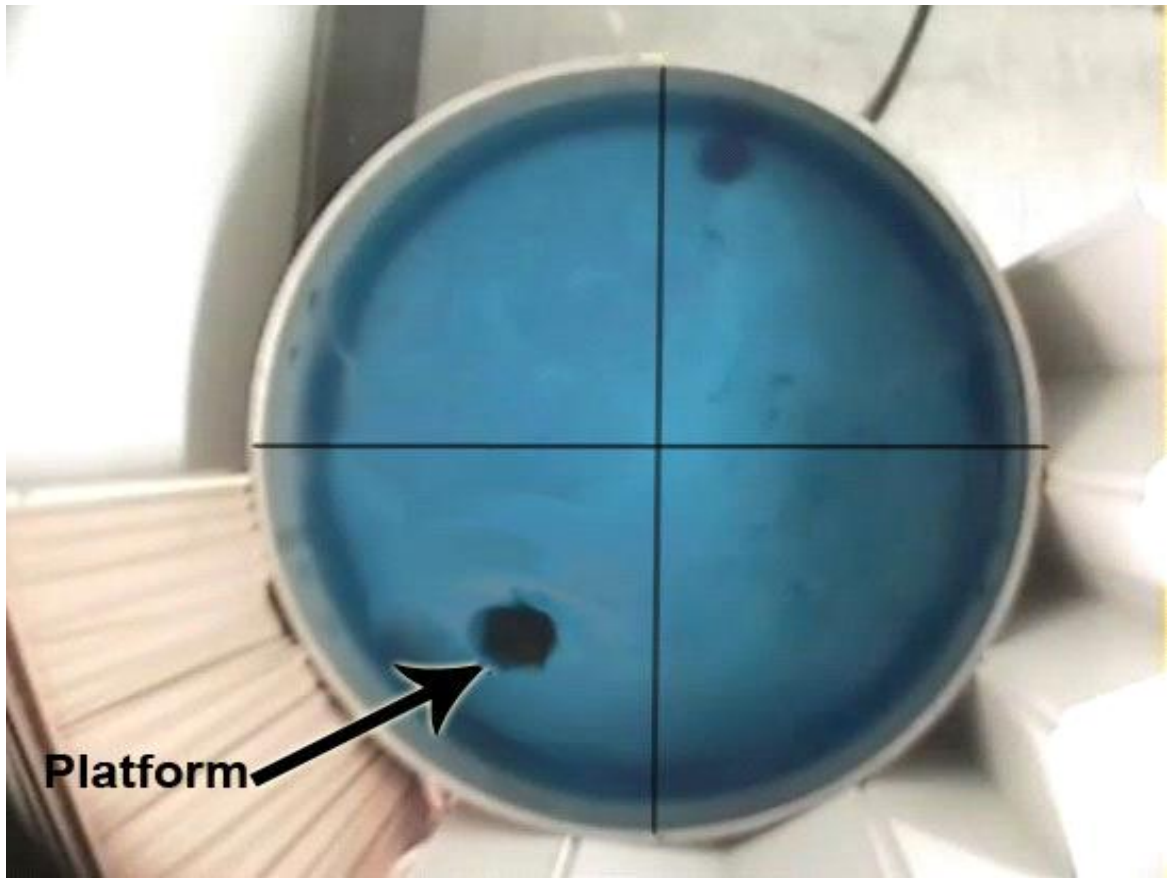
Beş gün süreli Morris su tankı denemelerinden hemen sonra sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 5 dakika süre ile santrifüj edilmiş, plazma örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar -20°C’de saklanmıştır. Selenyum düzeyleri atomik absorpsiyon spektrometresi ile İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitü laboratuvarlarında hizmet alımı şeklinde ölçülmüştür.

3.3. Morris Su Tankı Uygulaması

Morris Su Tankı testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgüllüğü kabul edilmiş bir testtir. Protokol, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır. Görünmez durumdaki platformun yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bunun için deneyde ip uçları kullanılır. 4 gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğini “working memory” değerlendirmesini sağlar.

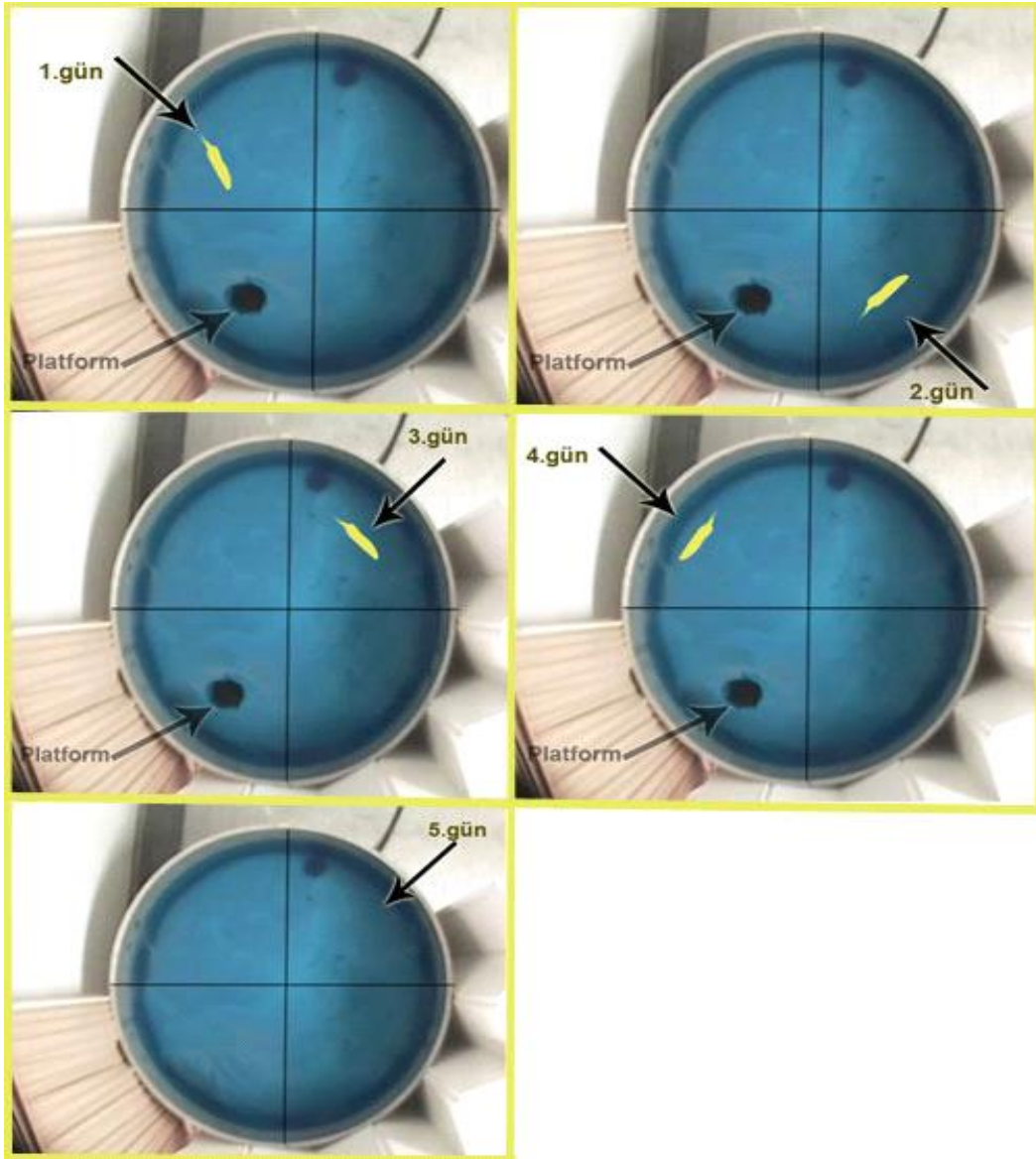
MST testi, çapı 180 cm, derinliği 60 cm olan, mavi mürekkep ile boyanmış (hayvana zarar vermeyen bir boya seçildi) su ile dolu bir havuzda yapılmıştır. Suyun sıcaklığı 22 ± 2 °C olacak şekilde ayarlanmış, suyun kirli olmamasına özen gösterilmiştir. Havuz hayali iki dik kesişen çap ile 4 eşit kadrana ayrılmıştır, kadranslardan birine, yüksekliği suyun 1-2 cm kadar altında olacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu yerleştirilmiştir (Şekil 3.1). Bu platformun havuz içinde bütün denemelerde bütün sıçanlar için aynı yerde olmasına dikkat edilmiştir.

Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak, sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlanmıştır. Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları bırakılmıştır.



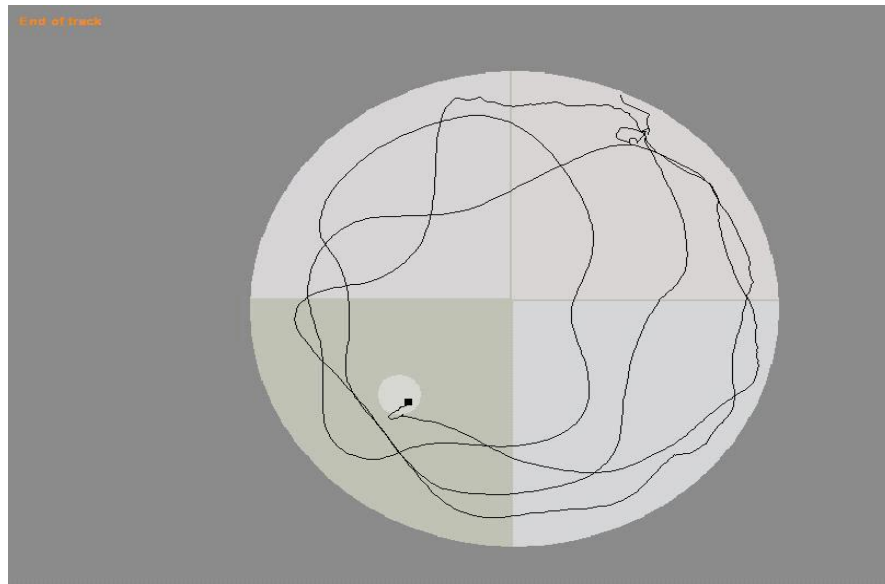
Şekil 3.1. Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz Morris Su Tankı

Sıçanlar her atışta 60 sn süre ile yüzdürülmüştür, bu süre içinde platform üzerine çıkıp 5 sn orada kalan sıçanlar deneyin bu aşamasını tamamlamış olarak kabul edilmiş, 15 sn süreyle platform üzerinde kalmalarına izin verilmiştir. 60 sn içinde platformu bulamayan sıçanlar elle yönlendirilerek yükseltiyi bulmaları ve 15 sn süreyle platform üzerinde kalmaları sağlanılmıştır. Dört gün boyunca her atışta platformu bulma süreleri kaydedilmiştir. Deneyin 5. günü platform çıkarılarak sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verilmiş ve kayıt alınmıştır. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadrana göre daha fazla süre bulunması beklenmiştir. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapılmıştır (Şekil 3.2).



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

Tüm denemelerde tankın tamamını görecektir, bir kamera tavana monte edilmiştir, görüntü NOLDUS izleme ve kayıt sistemine aktarılmıştır. Bu sistem ve uygun yazılımı kullanılarak sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alınmıştır. Su tankı deneylerinin bitiminde tüm grupların hayvanları anestezi edilerek kan örnekleri ve beyin dokuları alınmıştır.



Şekil 3.3 Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.

Bu deneyde sıçan sağ üst kadranda suya bırakılmış ve sol alt kadranda su altında gizlenen platformu bulana kadar takip ettiği rota ve süre kayıt edilmiştir (Şekil 3.3).

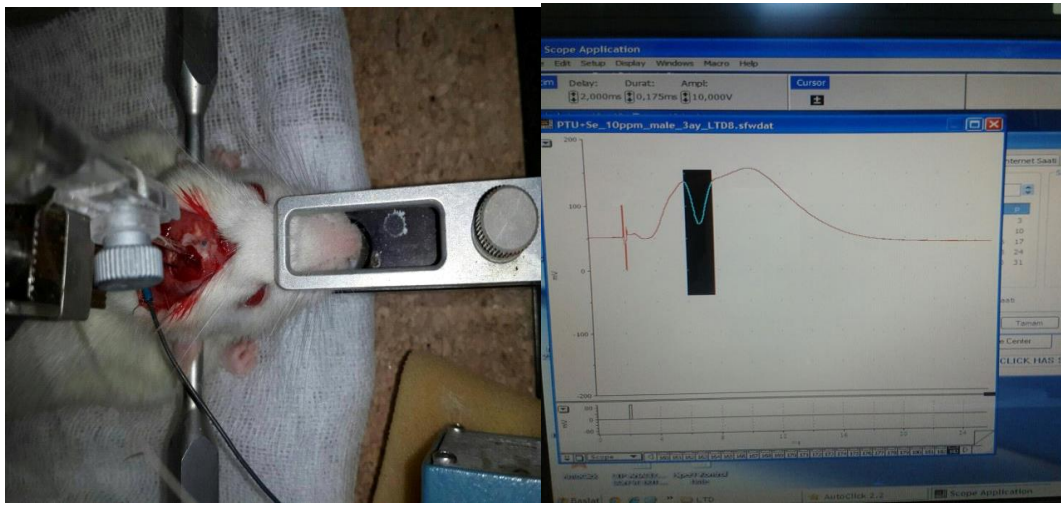
3.4. Uyarı ve Kayıt Sistemi

Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan sağ kranyotomiden sonra bir bipolar elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 μ m çaplı, ucu dışında izole edilmiş) vasıtasıyla medyal perforan yol (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2) uyarılmıştır. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlanmıştır. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, SutterInstrument Co, USA) ile hazırlanan cam mikropipet (uç direnci 2–10 M Ω), ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmadan mm olarak: AP: 3.5 - ML: 2.15 - DV: 2.5–3 mm duradan aşağıya) girilmiştir. Kanal 3M NaCl ile doldurulmuştur, cam elektrottan eksitator postsinaptik alan potansiyelleri kaydedilmiştir. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına konulmuştur ve referans elektrot olarak kullanılmıştır. Kayıt elektrodunun 3M NaCl doldurulan kanalının içine yerleştirilen klorlanmış bir gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak

tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükseltecine (VCC600, Physiological Instruments) bağlanmıştır. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklanmıştır.

3.5. Tipik Elektiriksel Yanıtın Elde Edilmesi

Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, pozitif yönlü bir sapmayı (EPSP) takip eden negatif yönlü bir sapma (PS) elde edilene kadar derin yapılara indirilmiştir. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0.1 mm artırılarak en büyük cevap elde edilmiştir. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2.5 mm kayıt elektodu için 3 mm olarak ayarlanmıştır. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivitesi, Şekil 3.4 'de görülmektedir.



Şekil 3.4 Deney sırasında almış olduğumuz kayıt örneği

3.6. Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü “Scope” yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapılmıştır. A/D çevirici (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla tek fazlı 10 V 0.175-ms süreli palslar oluşturulmuş, uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanılmıştır. Kaydedilen biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltilmiştir. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırılmıştır.

3.7. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input/output(i/o) curve”

Elektrotların yerleştirilmesinden 15 dakika sonra 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek I/O eğrileri elde edilmiştir. Bu sırada akım şiddeti 0.1 mA'den 1.5 36

mA' e kadar 0.2 mA adımlarla artırılmıştır. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendirilmiştir. En yüksek PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyaran şiddeti olarak belirlenmiştir ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanılmıştır.

3.8. Uzun Dönemli Güçlenme

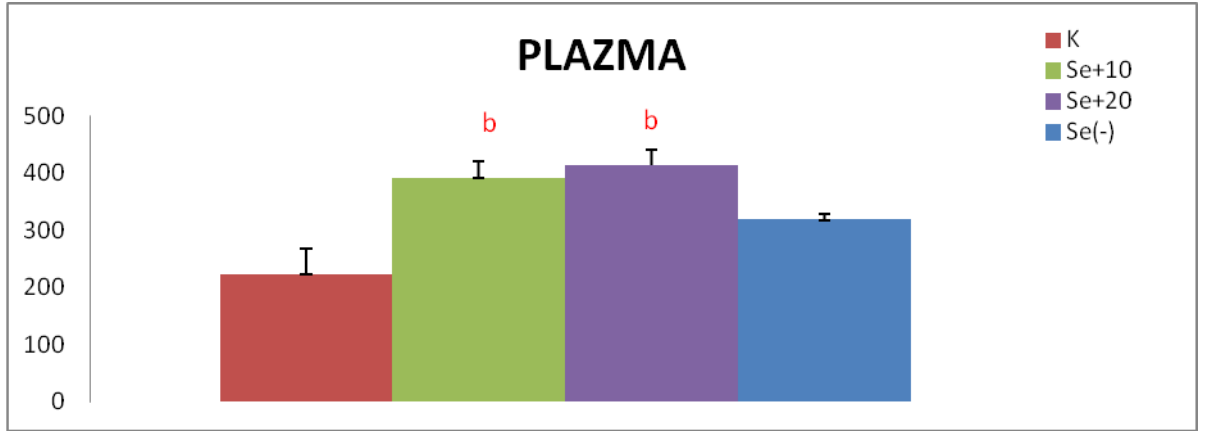
Test uyarını ile 30 sn'de bir uyarı verilerek 15 dakika süren bazal kayıt alınmıştır. Bazal kaydın ardından 5'er dakika arayla 100 Hz frekansında 1 sn süren yüksek frekanslı uyarım (YFU) ile UDG indüklenmiştir. YFU uyarımını takiben toplam 60 dakika olacak şekilde 30 sn'de bir test uyarını ile uyarıma devam edilmiştir.

3.9. Veri Analizi ve İstatistik

Bu çalışmada, Morris su tankı testi uygulanarak uzamsal öğrenmeleri ve hafızalarında oluşturduğu değişiklikler incelenmiştir. Selenyum takviyesinin öğrenme ve bellekle olan ilişkisinin incelenmesi için UDG yanıtları incelenmiştir. EPSP dalgasının eğimi, dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80 arasında hesaplanmıştır. PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yönlü dalga arasındaki farktan hesaplanmıştır. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinden oluşan ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilmiştir; YFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır. UDG'nin değerlendirilmesi için oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alınmıştır. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında Mann-Whitney U testi, unpaired-Student t-testi ve Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Çoklu grupların tek ölçümlü verilerinin karşılaştırılmasında tek-yönlü ANOVA, çok ölçümlü verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testleri, iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal olmayan dağılım gösteren veriler için Mann Withney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak seçilmiştir.

4.BULGULAR

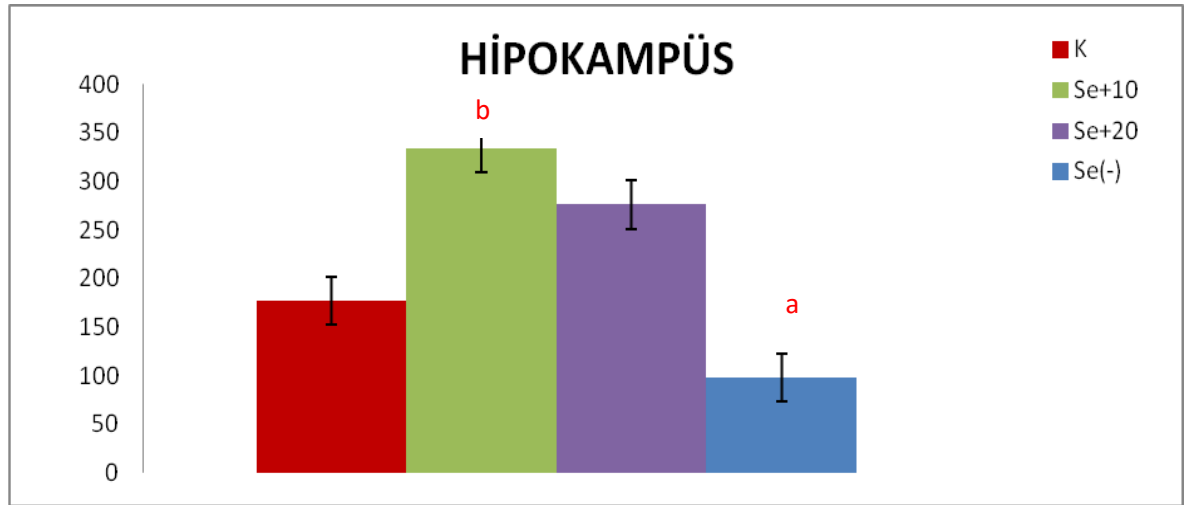
4.1 GRUPLARIN PLAZMA SELENYUM DEĞERLERİ



Şekil 4.1 Grupların plazma selenyum değerleri (ng / d L) , b; kontrole göre ($p < 0.05$).

Grupların plazma selenyum değerleri Şekil 4.1’ de gösterilmiştir. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucu Kontrol ve deney grubu sıçanların plazma selenyum değerleri, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($F_{3,19}=6,525$; b , $p:0,004$). Se+10 (b , $p=0,001$) ve Se+20 (b , $p=0,003$) gruplarının plazma selenyum değerleri, Kontrol grubu plazma selenyum değerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

4.2 GRUPLARIN HİPOKAMPÜS SELENYUM DEĞERLERİ



Şekil 4.2 Grupların hipokampus selenyum değerleri (ng / d L), b; kontrole göre, a; Se+10 ve Se+20'ye göre ($p < 0.05$).

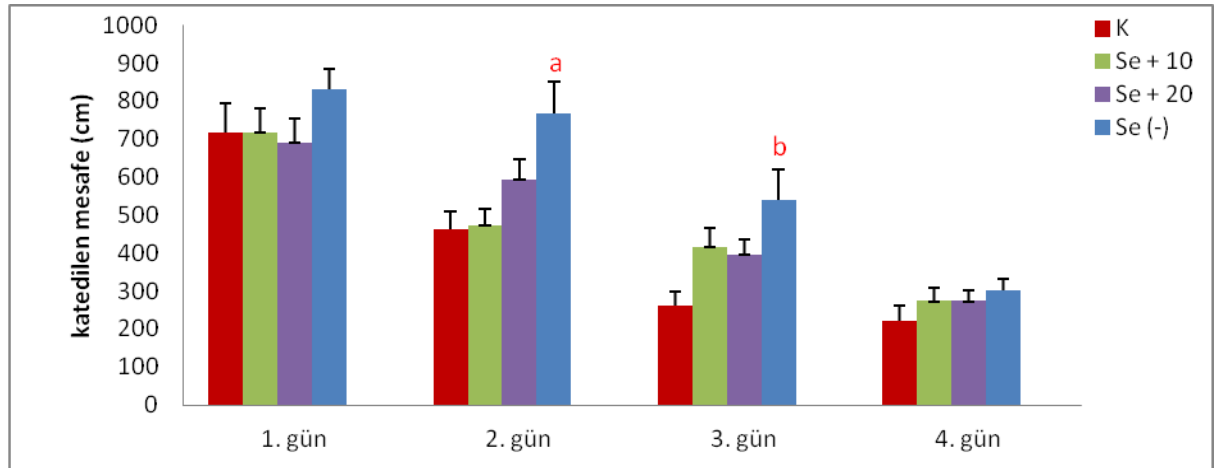
Grupların hipokampus selenyum değerleri Şekil 4.2 de gösterilmiştir. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucu Kontrol ve deney grubu sıçanların hipokampus selenyum değerleri, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($F_{3,19}=4,704$; $p=0,015$). Se+10 grubunun hipokampus selenyum değeri, Kontrol (b, $p=0,019$) grubunun hipokampus selenyum değerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Se (-) grubunun hipokampus selenyum değeri Se+10 (a, $p=0,035$) ve Se+20 (a, $p=0,031$) gruplarının hipokampus selenyum değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 4.1 Grupların Plazma ve Hipokampus Selenyum Değerleri.

	K n=5	Se+10 n=5	Se+20 n=5	Se (-) n=5
Plazma Se (ng/dL)	222,80±49,88	392,00±31,04	412,82±30,83	355,20±28,64
Hipokampus Se (ng/dL)	177,20±25,75	334,00±61,28 ^b	276,00±67,34 ^b	98,00±18,81 ^a

4.3. SIÇANLARIN YÜZME MESAFESİNE SELENYUMUN ETKİSİ

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme peryodunda platformu bulmak için Morris su tankında kat ettiği toplam yol uzunluklarının ortalama değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.3.'de sunulmuştur.



Şekil 4.3. Gruplar için öğrenme peryodundaki her bir günde Morris su tankında platformu bulana kadar kat edilen toplam yol uzunluklarının değişimi (değerlerin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). b; kontrole göre a; Se+10 ve Se+20'ye göre ($p<0,05$). K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen, Se+20: 20 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

Şekil 4.3.'de görüldüğü üzere Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme peryodunda platformu bulmak için Morris su tankında kat ettiği toplam yol uzunluklarının ortalama değerlerinin 1. günden 4. güne doğru anlamlı düzeyde azalma gösterdiği ($F_{3,180}=62,258$; $p<0,001$) bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda, anlamlı olmayan gün X grup etkileşimi ($F_{9,180}=1,394$; $p>0,05$) gözlemlendiğinden, tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Posthoc LSD testine göre ise;

1.Gün: Kontrol ve deney grupları arasında sayısal fark bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

2.Gün: Se (-) grubu, Se+10 ($F_{3,63}=5,488$; a, $p<0,001$) ve Se+20 ($F_{3,63}=4,230$; a, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

3.Gün: Se (-) grubu, Kontrol ($F_{3,63}=0,879$; b, $p<0,001$) grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur .

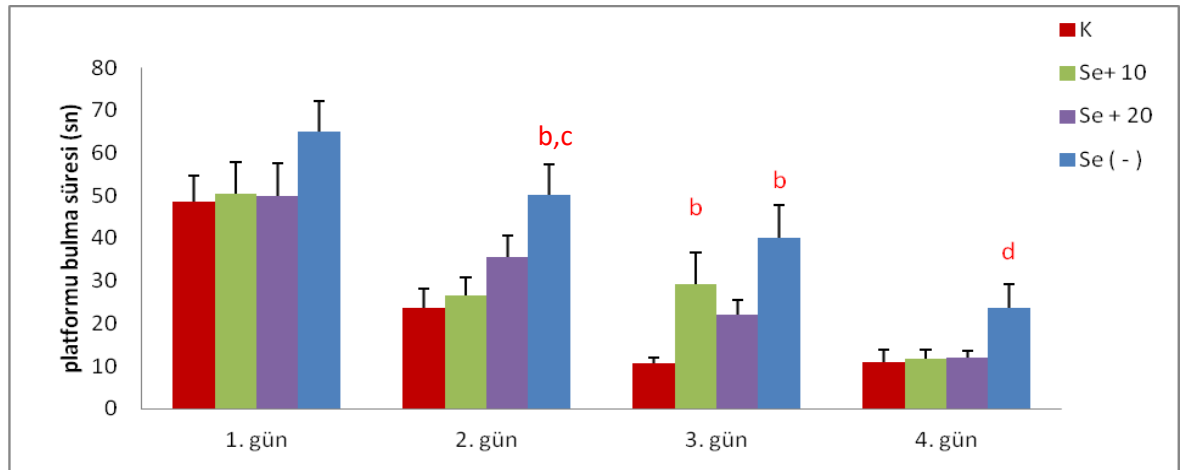
4.Gün: Kontrol ve deney grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.2 Grupların yüzme mesafesi (cm)

	K n=16	Se+10 n=16	Se+20 n=16	Se (-) n=16
1.gün	718,58±79,21	717,71±65,67	690,65±62,58	831,09±56,77
2.gün	461,80±50,03	473,80±43,74	593,89±54,36	767,11±85,33 ^a
3.gün	262,89±36,61	416,54±52,37	396,13±39,00	540,05±81,09 ^b
4.gün	221,09±42,83	273,76±34,11	273,48±28,64	300,25±34,06

4.4. SIÇANLARIN KAÇIŞ SÜRESİNE SELENYUMUN ETKİSİ

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında geçirdikleri sürelerin ortalama değerlerinin 1. günden 4. güne doğru değişimi Şekil 4.4.'de sunulmuştur.



Şekil 4.4. Gruplar için öğrenme periyodundaki platformu bulma sürelerinin değişimi (değerlerin ortalaması ± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). b; kontrole göre c; Se+10'e göre ($p<0,05$). K :Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen, Se+20: 20 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

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 ($F_{3,180}=41,973$; $p<0,001$) bulunmuştur. Anlamlı olmayan gün X

grup etkileşimi ($F_{9,180}=34,779$; $p>0,05$) gözlemlendiğinden, tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır . Posthoc LSD testine göre ise;

1.Gün: Kontrol ve deney grupları arasında sayısal fark bulunmasına rağmen istatistiksel yönden anlamlı farklılık bulunmamıştır.

2. Gün: Se (-) grubu, Kontrol ($F_{3,63}=1,158$; b, $p<0,001$) ve Se+10 ($F_{3,63}=4,902$; c, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur .

3.Gün: Se+10 ($F_{3,63}=4,902$; b, $p<0,001$) ve Se (-) ($F_{3,63}=2,966$; b, $p<0,001$) grupları, Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

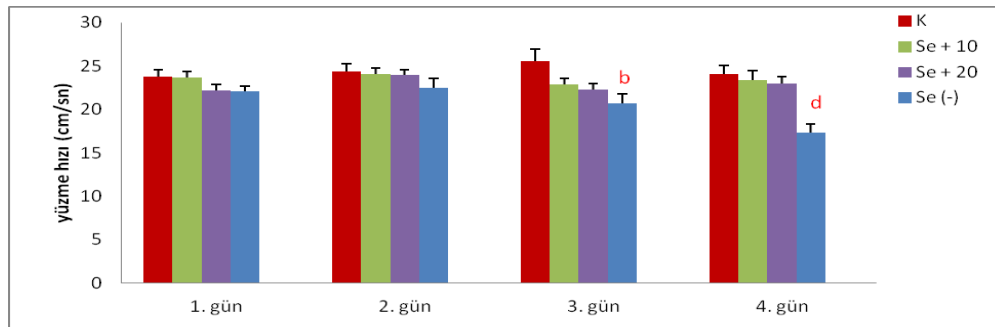
4.Gün: Se (-) grubu, Kontrol ($F_{3,63}=1,158$; d, $p<0,001$), Se+10 ($F_{3,63}=4,902$; d, $p<0,001$) ve Se+20 ($F_{3,63}=4,633$; d, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Tablo 4.3 Grupların kaçış süreleri (sn)

	K n=16	Se+10 n=16	Se+20 n=16	Se(-) n=16
1.gün	48,60±6,13	50,53±7,59	49,82±7,40	64,96±7,38
2.gün	23,61±4,57	26,46±4,45	35,69±4,82	50,24±7,30 ^{b,c}
3.gün	10,63±1,41	29,15±7,61 ^b	21,94±3,42	40,19±7,84 ^b
4.gün	10,18±2,99	11,81±1,97	11,88±1,77	23,64±5,80 ^d

4.5 SIÇANLARIN YÜZME HIZINA SELENYUMUN ETKİSİ

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 4.5.'de sunulmuştur.



Şekil 4.5 Gruplar için öğrenme periyodundaki yüzme hızı değişimi (değerlerin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).). b; kontrole göre d; Se(-) grubuna göre ($p<0,05$) K: Kontrol, Se+10: 10ppm selenyum verilen, Se+20: 20ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodundaki yüzme hızı ortalama değerleri incelendiğinde her bir grup için 1. günden 4. güne doğru anlamlı düzeyde azalma olduğu ($F_{3,180}=4,652$; $p<0,001$) bulunmuştur. Anlamlı olan gün X grup etkileşimi ($F_{9,180}=3,634$; $p<0,001$) gözlendiğinden, tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır.

Posthoc LSD testine göre ise;

1 ve 2. Gün: Kontrol ve deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

3.Gün: Se+20 ($F_{3,63}=3,910$; b, $p<0,001$) ve Se (-) ($F_{3,63}=9,791$; b, $p<0,001$) grupları, Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

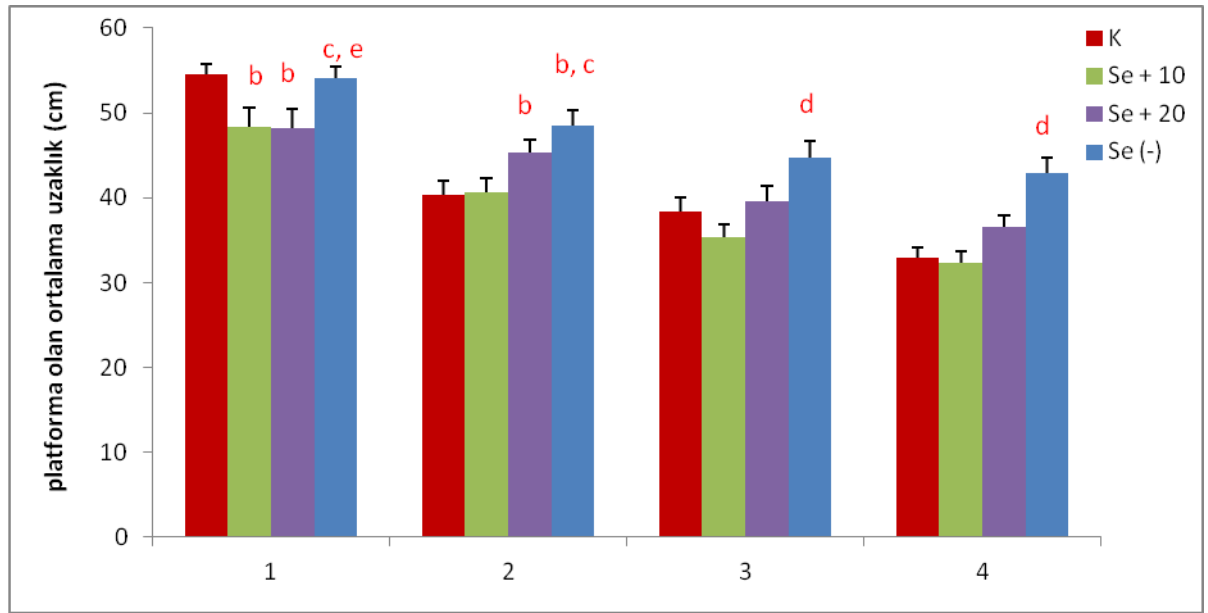
4. Gün: Se (-) grubu, Se+10 ($F_{3,63}=0,977$; d, $p<0,001$), Se+20 ($F_{3,63}=3,910$; d, $p<0,001$) ve Kontrol ($F_{3,63}=1,476$; d, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Tablo 4.4 Grupların yüzme hızları (cm/sn)

	K n=16	Se+10 n=16	Se+20 n=16	Se(-) n=16
1.gün	23,73±0,82	23,65±0,75	22,20±0,70	22,04±0,70
2.gün	24,35±0,92	24,08±0,68	23,94±0,62	22,45±1,12
3.gün	25,59±1,40	22,87±0,71	22,24±0,76 ^b	20,66±1,11 ^b
4.gün	24,11±0,97	23,33±1,19	22,97±0,74	17,26±1,05 ^d

4.6. SIÇANLARIN PLATFORMA OLAN ORTALAMA UZAKLIK DEĞERİNE SELENYUMUN ETKİSİ

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 4.6.'da sunulmuştur.



Şekil 4.6 . Gruplar için öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklık (değerlerin ortalaması $\pm$ standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$). b; kontrole göre, c; Se+10'e göre, d; Se(-) grubuna göre e; Se+20 grubuna göre ($p<0,05$) K: Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen, Se+20: 20 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

Kontrol ve deney grubu sıçanların öğrenme periyodundaki platforma olan ortalama uzaklıklarının ortalama değerlerinin günler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ($F_{3,180}=82,897$; $p<0,001$) bulunmuştur. Gün X grup etkileşimi ($F_{9,180}=2,655$; $p<0,001$) anlamlı bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan günler arası karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Post Hoc LSD Testine göre ise;

1. Gün: Se+10 ($F_{3,63}=5,439$; b, $p<0,001$) ve Se+20 ($F_{3,63}=14,799$; b, $p<0,001$) grupları, Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aynı gün, Se (-) grubu, Se+10 ($F_{3,63}=5,439$; c, $p<0,001$) ve Se+20 ($F_{3,63}=14,799$; e, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

2. Gün: Se+20 ($F_{3,63}=14,799$; b, $p<0,001$) ve Se (-) ($F_{3,63}=9,542$; b, $p<0,001$) grupları, Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aynı gün, Se (-) grubu, Se+10 ($F_{3,63}=5,439$; c, $p<0,001$) grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

3. Gün: Se (-) grubu, Se+10 ($F_{3,63}=5,439$; d, $p<0,001$), Se+20 ($F_{3,63}=14,799$; d, $p<0,001$) ve Kontrol ($F_{3,63}=3,661$; d, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

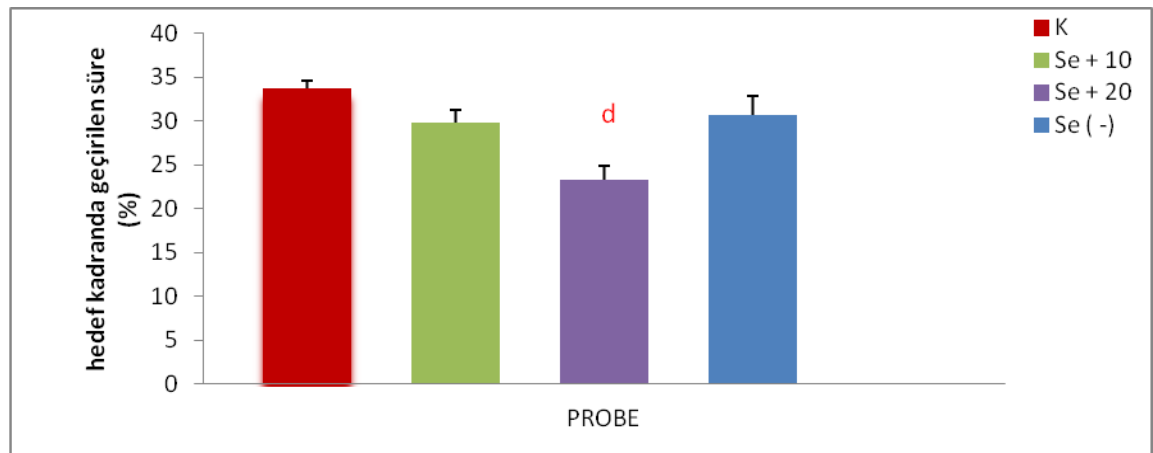
4. Gün: Se (-) grubu, Se+10 ($F_{3,63}=5,439$; d, $p<0,001$), Se+20 ($F_{3,63}=14,799$; d, $p<0,001$) ve Kontrol ($F_{3,63}=3,661$; d, $p<0,001$) gruplarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Tablo 4.5 Grupların Platforma olan uzaklıkları (cm)

	K n=16	Se+10 n=16	Se+20 n=16	Se(-) n=16
1.gün	54,50±1,25	40,34±2,30 ^b	48,25±2,07 ^b	54,05±1,35 ^{c, e}
2.gün	40,28±1,71	40,60±1,77	45,29±1,47 ^b	48,57±1,84 ^{b, c}
3.gün	38,41±1,65	35,31±1,61	39,63±1,61	44,67±2,12 ^d
4.gün	32,92±1,33	32,38±1,39	36,51±1,42	42,84±1,99 ^d

4.7 SIÇANLARIN HEDEF KADRANDA BULUNMA ORANINA SELENYUMUN ETKİSİ

Kontrol ve deney grubu sıçanların bellek performansının değerlendirildiği test periyodunda hedef kadranda geçirdikleri süre değerleri yüzde cinsinden Şekil 4.7.'de sunulmuştur.



Şekli 4.7. Gruplar için bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değerleri (değerlerin ortalaması ± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$). Se(-) grubuna göre. K: Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen, Se+20: 20 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

Tablo 4.6 Grupların hedef kadranda bulunma oranı

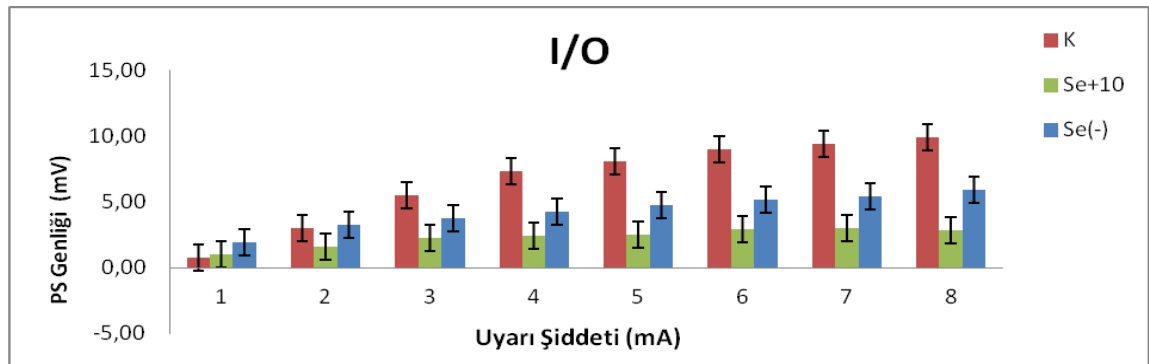
K n=16	Se + 10 n=16	Se + 20 n=16	Se (-) n=16
33.67±0.97	29.87±1.43	23.34±1.56 ^d	29,22±0,98

Bellek performansını değerlendirmede kullanılan hedef kadranda bulunma oranı yüzde değerlerinin gruplara göre değerleri Şekil 4.7 'de gösterilmiştir. Tek yönlü ANOVA testi, 4 grubun değerleri arasında anlamlı bir farkın olduğunu ($F_{3,63}=6,883$ $p<0,001$) göstermiştir. Se+20 grubu, Kontrol grubuna ($d, p=0.001$), Se+10 grubuna ($d, p=0.003$) ve Se (-) grubuna ($d, p=0.007$), göre hedef kadranda daha az vakit geçirmiştir. Se+20 grubu hipokampus hafıza ile ilgili fonksiyonları bozacak kadar toksik etki göstermiştir.

4.8.UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI

4.8.1 Farklı Uyarın Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değeri

Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında PS genliklerinin değerleri değişimleri Şekil 4.8.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8.1 Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin değerleri değişimleri. K :Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

Verilerin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile değerlendirilmesi uyarı şiddeti arttıkça PS genliğinin arttığını ($F_{2,23}=4,930$; $*p<0,001$) selenyum fazlalığının ve selenyum

eksikliğinin bu artışı etkilediğini (* $p<0,001$) ortaya koymuştur. Bu veriler nöronların bazal uyarılabilirliklerinin farklı olduğunu göstermiştir. PS amplitüdlere artması, verilen uyarıya karşı oluşan yanıtın (birleşik aksiyon potansiyellerinin yada alan potansiyellerinin) arttığı, dolayısıyla öğrenme ve bellek fonksiyonlarını kolaylaştırdığını göstermiştir. Input / Output eğrileri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. PS genliklerinin değerleri rakamsal olarak Tablo 4.8.1'de verilmiştir.

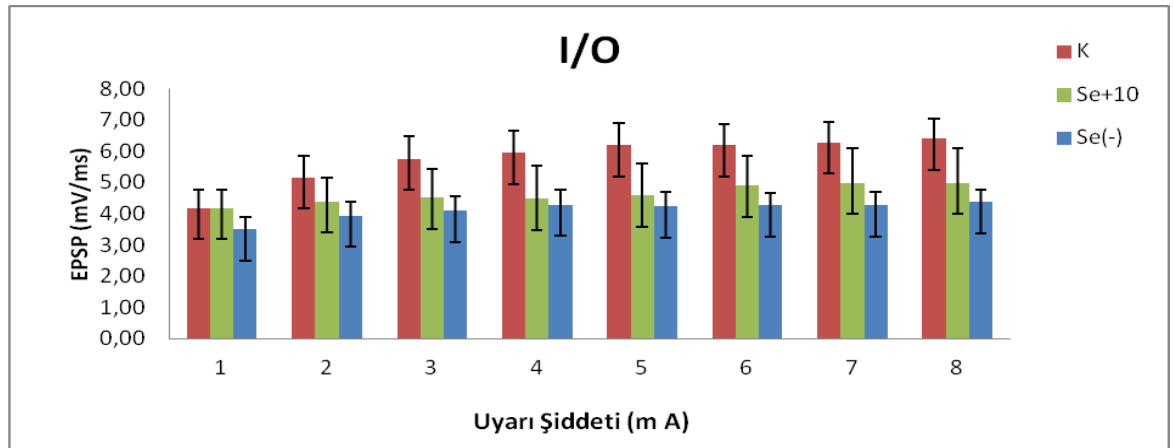
Tablo 4.7. K, Se+10, Se (-) grubu sıçanlarda 0,1 m A -1,5 m A arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin (mV) değerleri.

	PS Genliği Değerleri (mV)			
Uyaran Şiddeti (mA)	K (n=9)	Se+10 (n=9)	Se(-) (n=9)	p Değerleri
0,1 mA	0,75±0,2	1,03±0,3	1,94±0,4	0,018*
0,3 mA	3,02±0,6	1,60±0,4	3,23±0,5	0,833
0,5 mA	5,49±0,9	2,27±0,5	3,74±0,6	0,477
0,7 mA	7,35±1,3	2,41±0,5	4,26±0,7	0,168
0,9 mA	8,05±1,3	2,51±0,5	4,73±0,7	0,117
1,1 mA	8,96±1,5	2,88±0,7	5,17±0,8	0,060
1,3 mA	9,43±1,5	3,00±0,7	5,44±1,0	0,580
1,5 mA	9,88±1,5	3,80±0,7	5,91±1,1	0,030*

Değerler, ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. Farklı uyaran şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında, kontrol ve deney gruplarının PS genlikleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (* $p<0,001$). K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

4.8.2 Farklı Uyaran Şiddetlerine Karşı Oluşan Eksisatör Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi Değeri

Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında EPSP eğimi değerleri değişimleri Şekil 4.8.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8.2 Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Eksisatör Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerleri değişimleri K: Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

Tablo 4.8. K, Se+10, Se (-) grubu sıçanlarda 0,1 m A -1,5 m A arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP eğimi (mV/ ms) değerleri.

	EPSP Değişimi Eğim Değerleri (mV/ms)			
Uyaran Şiddeti (mA)	K (n=9)	Se+10 (n=9)	Se(-) (n=9)	p Değerleri
0,1 mA	4,18±0,6	4,17±0,5	3,54±0,4	0,809
0,3 mA	5,16±0,7	4,39±0,8	3,49±0,4	0,492
0,5 mA	5,76±0,7	4,51±0,9	4,09±0,5	0,273
0,7 mA	5,94±0,7	4,49±1,1	4,29±0,5	0,243
0,9 mA	6,19±0,7	4,59±1,0	4,24±0,5	0,147
1,1 mA	6,20±0,7	4,89±1,0	4,26±0,4	0,109
1,3 mA	6,27±0,7	4,98±1,1	4,27±0,4	0,074
1,5 mA	6,40±0,6	4,92±1,1	4,37±0,4	0,048*

Değerler, ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. Uyarı şiddetinin farklı değerlerine karşılık oluşan EPSP değişiminin eğim değerleri için gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur, ($F_{2,23}=3,521$; * $p<0,001$). K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur.

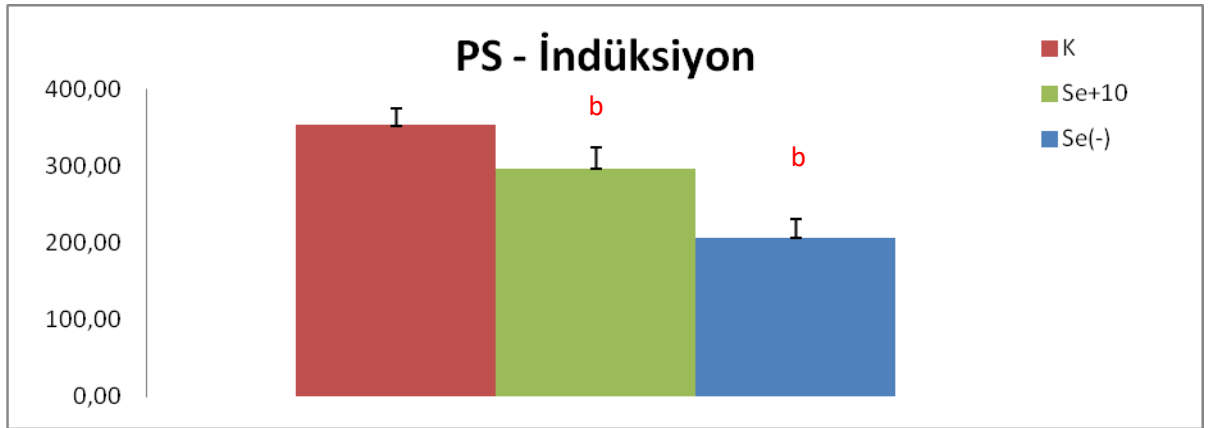
EPSP-I/O eğrilerine selenyum fazlalığı ve selenyum eksikliğinin etkisini belirlemek için yapılan tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi; uyaran şiddeti arttıkça EPSP eğiminin arttığını ($F_{2,23}=3,521$; * $p<0,001$), selenyum fazlalığı ve selenyum eksikliği durumunun bu artışı etkilediğini ($F_{2,23}=3,521$; * $p<0,001$) göstermiştir. Bu veriler nöronların bazal

uyarılabilirliklerinin farklı olduğunu göstermiştir. EPSP eğiminin artması uyarılma eşiğinin yükseldiğini dolayısıyla aksiyon potansiyeli oluşturabilme özelliğinin zorlaştığını göstermektedir. Bu artış, İntput / Output eğrileri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. EPSP eğimi değerleri rakamsal olarak Tablo 4.8.2'de verilmiştir.

4.9.İNDÜKSİYON VE İDAME DÖNEMİ UZUN DÖNEMLİĞÜÇLENME BULGULARI

4.9.1 İndüksiyon dönemi PS genliği % değerleri

Şekil 4.9.1'de görüldüğü üzere; PS genliği dört YFU verilen 15 dakikalık indüksiyon döneminde, Kontrol grubunda % 353, Se+10 grubunda % 296, Se (-) grubunda, % 206, oranında potansiyelize olmuştur. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermiştir. (PS için; $F_{2,23}=9,035$; b, $p < 0,001$). Se+10 ve Se (-) grupları, indüksiyon dönemindeki PS değerleri, Kontrole göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

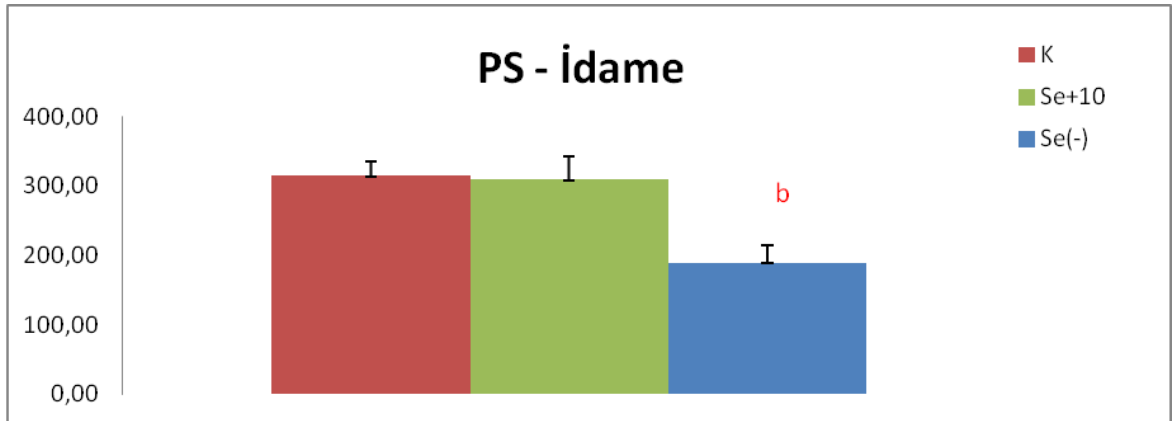


Şekil 4.9.1 Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları. K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre ($p < 0,05$).

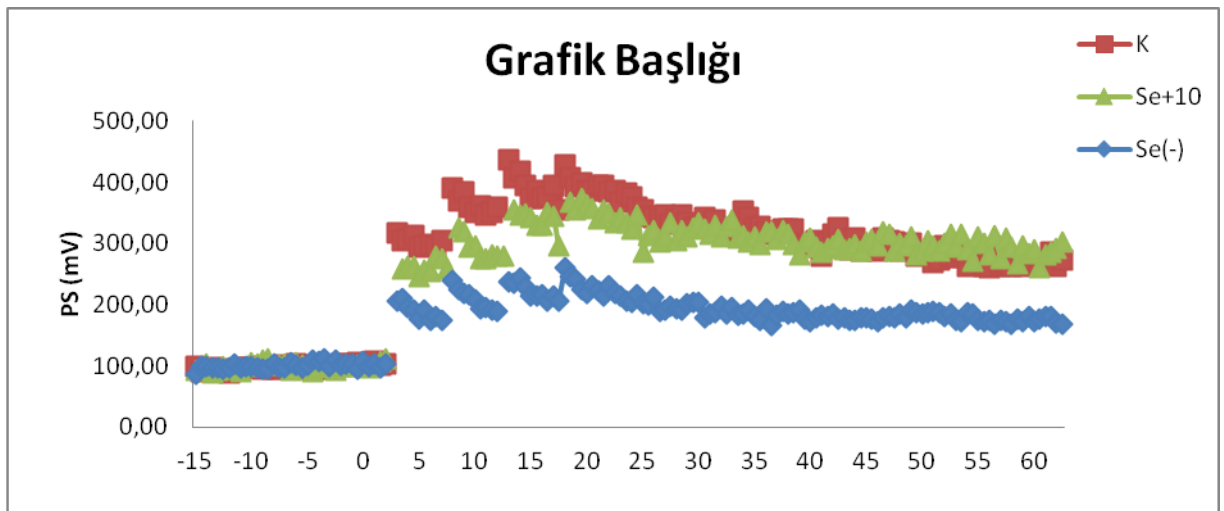
4.9.2 İdame dönemi PS genliği % değerleri

Şekil 4.9.2'de görüldüğü üzere; PS genliği son YFU verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde, Kontrol grubunda % 315, Se+10 grubunda % 309, Se(-) grubunda da % 189, oranında potansiyelize olmuştur. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $F_{2,23}=5,124$; b, $p < 0,001$) ortaya

koymuştur. Se(-) grubu, idame dönemindeki PS değerleri Kontrol grubuna göre, anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.



Şekil 4.9.2 Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG kaydı idame dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları. K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre ($p < 0,05$).

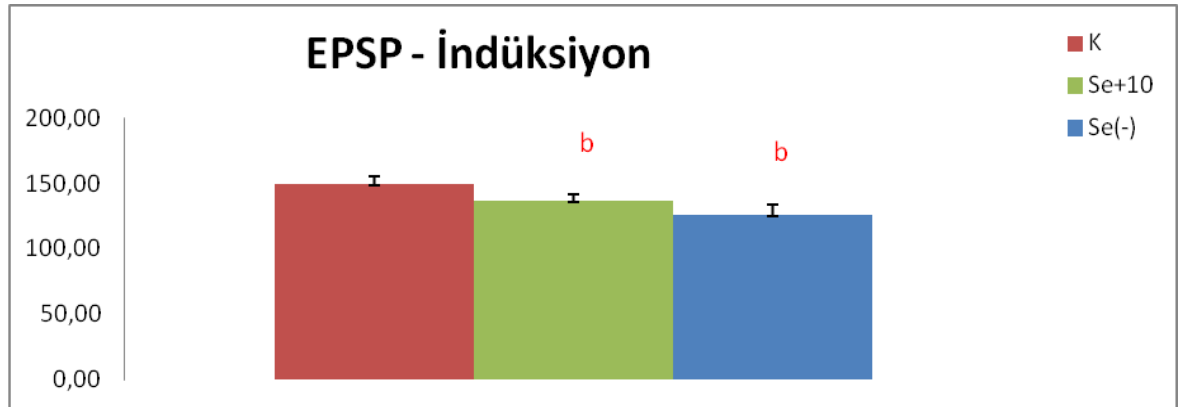


Şekil 4.9.3. Populasyon Spike genlik değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait PS genliklerinin ortalamaları (her bir grup için $n=8-9$). 0 anı ilk YFU (100 Hz, 1sn) verildiği an. K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre ($p < 0,05$).

4.9.4 İndüksiyon dönemi EPSP eğimi % değerleri

Şekil 4.9.4'de görüldüğü üzere; EPSP eğimi dört YFU verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde, Kontrol grubunda % 149, Se+10 grubunda %136, Se (-) grubunda da % 126,

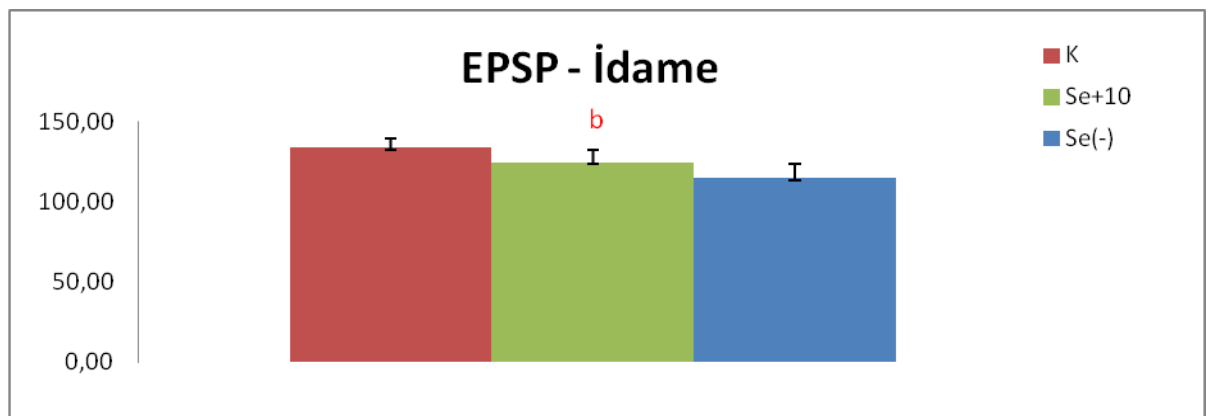
oranında potansiyelize olmuştur. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu ($F_{2,23}=9,610$; b , $p < 0,001$) ortaya koymuştur. Se+10 ve Se(-) grupları, indüksiyon dönemindeki EPSP, Kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.



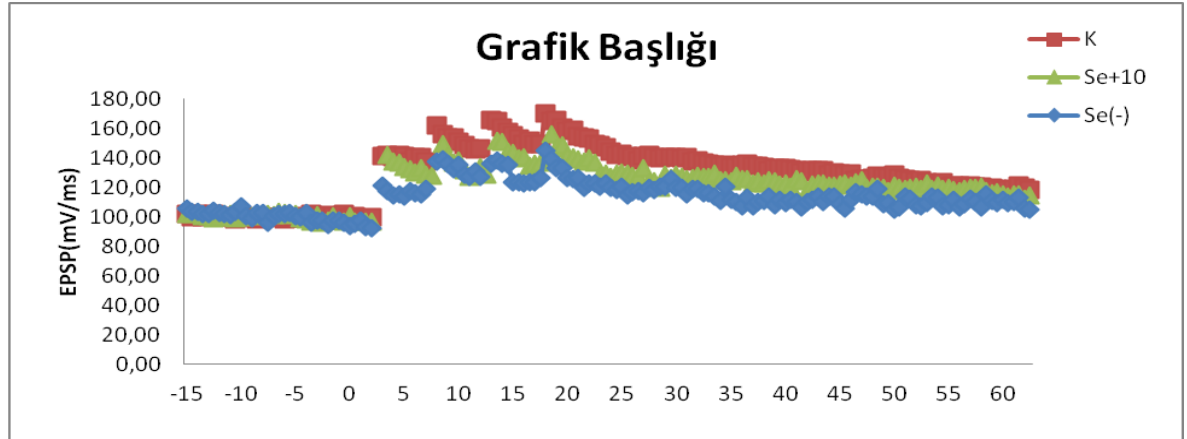
Şekil 4.9.4 Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının indüksiyon dönemlerindeki ortalama EPSP eğimi değerleri. K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre ($p < 0,05$).

4.9.5 İdame dönemi EPSP eğimi % değerleri

Şekil 4.9.5'de görüldüğü üzere; EPSP eğimi son YFU verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde, Kontrol % 133, Se+10 % 124, Se (-) grubunda da % 114, oranında potansiyelize olmuştur. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını (EPSP için; $F_{2,23}=3,089$; b , $p > 0,05$) ortaya koymuştur. Se+10 grubu, idame dönemindeki EPSP değerleri, Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.



Şekil 4.9.5 Kontrol ve deney grubu sıçanlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri. K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-) : Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre ($p<0,05$).



Şekil 4.9.6 Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve Deney gruplarına ait Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında EPSP eğimlerinin ortalamaları (her bir grup için $n=9$). K: Kontrol, Se+10: 10ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre ($p<0,05$).

4.9. İndüksiyon ve idame dönemlerine ait ortalama PS genliği ve ortalama EPSP eğimi güçlenme değerleri

Tablo 4.9. K , Se+10 ve Se (-) Gruplarının, indüksiyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliği ve EPSP eğimi ortalama değerleri

		K Gubu (n=9)	Se +10 (n=9)	Se(-) (n=9)
Ortalama PS genliği (mV)	İNDÜKSİYON DÖNEMİ	353,94±21,44	296,32±28,36 ^b	206,87±23,96 ^b
	İDAME DÖNEMİ	315,18±20,17	309,05±34,24	189,41±25,46 ^b
Ortalama EPSP eğitimi (mV/ms)	İNDÜKSİYON DÖNEMİ	149,00±5,45	136,38±4,82 ^b	126,32±6,98 ^b
	İDAME DÖNEMİ	133,87±6,01	124,74±7,40 ^b	114,79±8,69

Değerler (%) ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. K : Kontrol, Se+10: 10 ppm selenyum verilen ve Se (-): Selenyum eksik diyet verilen gruptur. b = kontrole göre (p<0,05).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Beyin dokusu enerjisini aerobik mekanizma ile elde ettiği için oldukça fazla reaktif oksijen radikalleri üretir ve bunları ortadan kaldıracak antioksidan savunmada da zayıftır. Selenyum eksikliği geliştiği durumda beynin oksidan strese maruz kalması daha da artmaktadır(231).

Se eksikliğinde antioksidan sistemin en çok etkilendiği doku beyin olarak bildirilmektedir(232).Selenyum eksikliği bazı antioksidant ve Ca iyon regülasyonundan sorumlu selenoproteinlerin ekspresyonlarını etkileyebilmektedir (233). Bölümümüzde hipertirodili ve hipotiroidili sıçan gruplarında hipokampal fonksiyonların bozulduğu, hem davranış testleri hem de elektrofizyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir (234).

Hipotiroidili sıçanlara selenyum takviyesi hipokampal bozukluklarda önemli düzelmeye neden olmuştur.

Bu tez çalışmasında, ciddi bir selenyum eksikliğinin hipokampal fonksiyonu test eden Morris öğrenme su test değerlerine ve öğrenme ve hafıza değerlendirmede kullanılan hipokampal sinaptik plastisite UDG değerlenine etkisi araştırılmıştır. Çalışma yapılırken Se eksik grubun değerlerini karşılaştırma amaçlı hem kontrol hem de 10ppm, 20ppm Se verilmiş sıçan grupları oluşturulmuştur. Se düzeyi hipokampus dokusunda oldukça belirgin azalmış, Se takviye edilenlerde ise doza bağlı olarak artmıştır. Morris su tankı test değerlendirmelerine bakıldığında genel olarak öğrenme ile ilgili değerlendirmeler Se eksikliğinden etkilenmiş yani öğrenme davranışı kontrole göre daha bozuk olarak tesbit edilmiştir. Se takviyesi yapılanlarda ise kontrole göre yada Se eksik gruba göre öğrenmeyi iyileştirmiş görünmemektedir. Aksine 20ppm Se takviyesinin öğrenme fonksiyonunu önemli derecede bozduğu görülmüştür. Hafıza değerlendirmesinde kullandığımız “hedef kadranda geçirilen süre” değerlendirmesinde 20ppm Se takviyesi yapılan grupların değeri diğer gruplardan önemli derecede kısa bulunmuştur. Se eksikliğinin hipokampus hafıza fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi bulunmamıştır.

Elektrofizyolojik çalışmalar kontrol, Se eksik ve 10ppm Se takviyeli gruplarda yapılmıştır. 20ppm Se takviyeli grubun elektrofizyolojik değerlendirme dışı bırakılma nedeni, o dozun toksik etkili olduğuna karar verilmesidir.

Ishrat ve arkadaşları streptozotosin ile deneysel demans oluşturdıkları sıçanlarda hipokampal lipid peroksidasyonu ve karbonil proteinin arttığını(oksidan hasar belirleyici), STZ ile birlikte Se verilenlerde ise bunların önemli derecede azaldığı hatta normal sıçan grubu değerlerine yaklaştığı tesbit edilmiştir (Selenium prevents cognitive Researc Report). Morris su tankı ile değerlendirdikleri öğrenme fonksiyonları, STZ ‘li grupta önemli derecede bozulmuş Se verilen STZ’li gruplarda ise normal hayvan değerlerine benzer forma dönüşmüştür. Bu iki grubun TBARS ,karbonil protein, ve glutatyon değerleri arasında da önemli farklılık görülmektedir. Aynı çalışmacılar hipokampus ATP miktarının STZ’li grupta azaldığını fakat Se takviyesi yapılan grupta ise kontrol değerlere yakın bulunduğunu belirtmektedir. Bu bize STZ’nin beyin enerji metabolizmasını bozduğunu, oksidatif hasarı artırdığını buna buna bağlı ATP ve Asetil-CoA sentezini inhibe ettiğini buna bağlı kognitif fonksiyonların bozulduğunu en iyi şekilde göstermektedir. Se verilmesi ile bunların düzelmesi Selenyumun patolojik durumlarda güçlü bir tedavi edici eser element özelliğini ortaya koymaktadır. Patolojik bir durum olmadığı sağlıklı bireylerin Se takviyesi alması ise önemli bir yarar oluşturmadığı düşüncesindeyiz. Nitekim aynı çalışmacılar STZ uygulanmamış hayvanlara Se takviyesi yaptıklarında yukarıda bahsedilen parametrelerin tümünde, kontrol grup değerlerinden hiçbir farklı cevap bulmamışlardır.

Bizim çalışmamızda Se takviyesi özellikle 20ppm dozundaki uygulanan grupta öğrenme performansını olumsuz etkilemiştir. Bu hem Morris su testi ile yapılan davranış testleri ile hem de PS-indüksiyon ve EPSP-indüksiyon amplitüdlerinde de net olarak görülmektedir.

Nazıoğlu ve arkadaşları travmatik beyin hasarı oluşturdıkları sıçanlarda sitozolik ROS oluşumunun, apoptozisin, caspaz-3 aktivitesinin önemli derecede arttığını, Se verilenlerde ise önemli derecede azaldığı göstermiştir (Cell Mol Neurobiol 2014 Nazıroğlunun makale). Yine aynı çalışmada beyin travması ile artan hücre içi sitozolik ROS değerinin selenyum takviyesi ile azaldığı bildirilmiştir.

Normal diyet seviyesinde selenyum incelendiğinde en yüksek selenyum konsantrasyonu böbrekte bulunmuştur, Böbrekten sonra sırasıyla, karaciğer, dalak, pankreas, kalp, beyin,

akciğer, kemik ve iskelet kasında selenyum bulunmaktadır. Beyin selenyum birikimi ve metabolizması bakımından, diğer vücut dokularına kıyasla ayrıcalıklı bir organdır. Deneysel çalışmalarda; selenyum eksikliği diyetiyle beslenen hayvanların beyinlerinde, nispeten yüksek seviyede selenyumun muhafaza edildiğini göstermiştir, oysa ki karaciğer ve böbrek dahil diğer organlarda selenyum konsantrasyonu ciddi bir şekilde tüketilmiştir. Yani, selenyum eksikliği uygulanan hayvanlarda mevcut selenyumun büyük bir kısmının, hayvan beyni tarafından hızla aldığı görülmüştür. Bunlar ve diğer raporlar; selenyumun, beynin fizyolojik fonksiyonunda önemli rol oynadığını öne sürmüştür. Aslında, işlevsel olarak tanımlanmış selenoproteinlerin, rekatif oksijen türlerini (ROS) ortadan kaldırmak ve antioksidan savunmasını desteklemek yoluyla nörodejenerasyona karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, Beyin tümörü Multiple Skleroz, Alzheimer Hastalığı gibi beyin hastalığına sahip hastalarda plazma ve beyindeki selenyum konsantrasyonundaki değişimler rapor edilmiştir. Beynin selenyumu tutma üzerine yapılan çalışmalarda, selenyumun diğer dokularda harcanmasına rağmen beyindeki selenyumun bazal seviyesini koruyan belirli bir mekanizmanın varoluşunu öne sürmüştür. Deneysel araştırmalar, Se1P geni silinmiş farelerin ciddi nörolojik bozuklukları ve büyük ölçüde beyin selenyum seviyesinin suboptimal selenyum kaynağı seviyesinin altına düşmesinde ortaya çıktığı görüşünü ileri sürmüştür. Bu sebepten, Se1P öncelikle karaciğerde üretilir ve selenyumu periferel dokulara dağıtarak selenyum homeostazisinin sürdürülmesinde rol oynar. Aynı zamanda farenin plazmasındaki selenyumun yaklaşık %75'inin Se1P formunda mevcut olduğu ileri sürülmüştür. Beyindeki Se1P'de, beyin omurilik sıvısında olduğu gibi çoğunlukla gri ve beyaz haldedir. Astrositlerin Se1P'yi salgıladıkları ve sentezledikleri bildirilmiştir. Selenyum ve spermatogenez üzerinde yapılan çalışmalar doğrultusunda düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ailesinin üyesi olan apolipoprotein E reseptör-2 (apoER2) 'nin Se1P endositozunu hafiflettiği ve testis için selenyum tedarik ettiği keşfedilmiştir. İleriki araştırmalarda apoER2 -/- faresinin selenyum durumunun önemli ölçüde azaldığı gibi apoER2'nin beyin için selenyum tedarik ettiğini göstermiştir. Beynin Se1P-apoER2 etkileşiminin benzersiz iki katmanlı mekanizması yüksek seviyede muhafaza edilen selenyum için, dikkat çekici bir özellik olarak önerilmiştir. İlk etkileşim beynin kılcal hücreleri tarafından Se1P'nin dolaşımından yukarı çekildiği kan beyin bariyerinde yer alır. Se1P2' nin beynin kılcal hücreleri tarafından alınmasından sonraki akıbeti bilinmemektedir. Damar endotel hücreleri selenyumun henüz tanımlanmamış formunun beyne salgılandığının

varsayımında bulunmuştur. İkinci etkileşimin beyinde astrosit ve belki de diğer beyin hücrelerinin selenyumunu alıp beyin interstisyel sıvısına SelP olarak salgılanıp daha sonra hücreler tarafından apoER2 eksprese ettiği ispatsız olarak kabul edilmiştir. Önemli olarak astrositlerin SelP'i ürettiğini ve salgıladığını göstermiştir. Beyindeki apoER2'in esas olarak nöronlar tarafından eksprese edildiği bulunmuş ve SelP-apoER2 etkileşiminin genellikle diğer beyin hücreleri pahasına, selenyum nöron seviyesini koruduğu var sayılmıştır (235-236).

6.KAYNAKLAR

1. 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.
2. Burgard EC, Decker G, Sarvey JM, et al. NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. *Brain Res* 1989; 482: 351-5.
3. Blitzer RD, Wong T, Nouranifar R, et al. Postsynaptic cAMP pathway gates early LTP in hippocampal CA1 region. *Neuron* 1995; 15: 1403-14.
4. 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* 1996; 16: 3189-98.
5. Blitzer RD, Connor JH, Brown GP, et al. Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science* 1998; 280: 1940-3.
6. Castro-Alamancos MA, Calcagno ME. Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. *J Neurosci* 1999; 19: 9090-7.
7. Amaral D, Witter M. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1989; 31: 571-91.
8. 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.
9. Köylü H, Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji (1). Nobel Tıp Kitapevi, 2014: ss 72.
10. Anderson P, Bliss T, Skrede K, et al. Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res* 1971; 13: 222-38.
11. McNaughton B. Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentata. *Brain Res* 1980; 199: 1-19.

12. Bramham CR, Milgram N, Srebro B, et al. 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.
13. 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.
14. Andersen P, Morris R, Amaral D, et al. *The Hippocampus Book*, Oxford University Press, USA, 2006.
15. Naber PA, Lopes da Silva FH, Witter MP, et al. 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.
16. Danglot L, Triller A, Marty S, et al. The development of hippocampal interneurons in rodents. *Hippocampus* 2006; 16: 1032-60.
17. Brodal A. The hippocampus and the sense of smell. *Brain* 1947; 70: 179-222.
18. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 7: 103-12.
19. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11.
20. 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.
21. Morris R, Garrud P, Rawlins J, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297: 681-3.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. Taube JS, Muller RU, Ranck JB, et al. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 1990; 10: 420-35.
27. Fyhn M, Molden S, Witter MP, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 2004; 305: 1258-64.
28. Kesner RP. Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learn Memory* 2007; 14: 771-81.
29. Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, et al. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 2002; 297: 211-8.
30. Kesner RP, Lee I, Gilbert P, et al. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neurosci* 2004; 15: 333-52.
31. 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.
32. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44: 5-21.
33. Rygh LJ, Tjølsen A, Hole K, et al. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol* 2002; 43: 153-9.
34. 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.
35. Platenik J, Kuramoto N, Yoneda Y, et al. Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Sci* 2000; 67: 335-64.
36. Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G, et al. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci* 1980; 27: 2385-91.
37. 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.
38. Staubli U, Lynch G. Stable depression of potentiated synaptic responses in the hippocampus with 1–5 Hz stimulation. *Brain Res* 1990; 513: 113-8.

39. 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.
40. Llano I, Leresche N, Marty A, et al. Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents. *Neuron* 1991; 6: 565-74.
41. Pitler T, Alger B. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABAA responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 1992; 12: 4122-32.
42. Kreitzer AC, Regehr WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2001; 21: RC174.
43. Elgersma Y, Silva AJ. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 209-13.
44. Morris R. DO Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain Res Bull* 1999; 50: 437.
45. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.
46. Eccles J. Calcium in long-term potentiation as a model for memory. *Neuroscience* 1983; 10: 1071-81.
47. Voronin L. Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 10: 1051-69.
48. Lomo T. 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.
49. 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.
50. Cooke S, Bliss T. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129: 1659-73.
51. Huang Y-Y, Kandel ER. Postsynaptic induction and PKA-dependent expression of LTP in the lateral amygdala. *Neuron* 1998; 21: 169-78.
52. Larkman AU, Jack JJB. Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 324-34.

53. 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.
54. Dan Y, Poo M-M. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev* 2006; 86: 1033-48.
55. Wilson RC, Levy WB, Steward O, et al. Functional effects of lesion-induced plasticity: long term potentiation in normal and lesion-induced temporohippocampal connections. *Brain Res* 1979; 176: 65-78.
56. McNaughton BL. Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. *J Physiol* 1982; 324: 249-62.
57. White G, Levy WB, Steward O, et al. 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.
58. 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.
59. Teyler TJ, Hamm JP, Clapp WC, et al. Long-term potentiation of human visual evoked responses. *European J Neurosci* 2005; 21: 2045-50.
60. Reymann KG, Frey JU. The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology* 2007; 52: 24-40.
61. Teyler T, DiScenna P. Long-term potentiation. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 131-61.
62. Racine R, Milgram N. Short-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res* 1983; 260: 201-16.
63. Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 1991; 6: 53-60.
64. Kelleher RJ, Govindarajan A, Tonegawa S, et al. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron* 2004; 44: 59-73.
65. 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.

66. 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.
67. Frey U, Huang Y, Kandel E, et al. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260: 1661-4.
68. Kauer JA, Malenka RC, Nicoll RA, et al. NMDA application potentiates synaptic transmission in the hippocampus. *Nature* 1988; 334: 250-2.
69. Krug M, Lössner B, Ott T, et al. Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull* 1984; 13: 39-42.
70. Nguyen PV, Abel T, Kandel ER, et al. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 1994; 265: 1104-7.
71. Vickers CA, Dickson KS, Wyllie DJA, et al. Induction and maintenance of late-phase long-term potentiation in isolated dendrites of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *J physiol* 2005; 568: 803-13.
72. Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. *Trends Neurosci* 2007; 30: 167-75.
73. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307: 462-5.
74. Lynch G, Larson J, Kelso S, et al. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* 1983; 305: 719-21.
75. Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, et al. Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science* 1988; 242: 81-4.
76. Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation--a decade of progress. *Science* 1999; 285: 1870-4.
77. 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.
78. 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.

79. Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER, et al. 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.
80. Lovinger DM, Wong KL, Murakami K, et al. Protein kinase C inhibitors eliminate hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1987; 436: 177-83.
81. Mody I, Baimbridge K, Miller J, et al. Blockade of tetanic-and calcium-induced long-term potentiation in the hippocampal slice preparation by neuroleptics. *Neuropharmacology* 1984; 23: 625-31.
82. 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.
83. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev* 1999; 29: 83-120.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Bregestovski P, et al. Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. *Trends Neurosci* 1992; 15: 333-9.
88. 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.
89. 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.

90. Derkach V, Barria A, Soderling TR, et al. Ca^{2+} /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.
91. Liao D, Scannevin RH, Huganir R, et al. Activation of silent synapses by rapid activity-dependent synaptic recruitment of AMPA receptors. *J Neurosci* 2001; 21: 6008-17.
92. 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.
93. Rosenblum K, Futter M, Jones M, et al. ERK1/II regulation by the muscarinic acetylcholine receptors in neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 977-85.
94. Waltereit R, Weller M. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity. *Mol Neurobiol* 2003; 27: 99-106.
95. 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.
96. 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.
97. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M, et al. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341-74.
98. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 71-124.
99. Drake CT, Milner TA, Patterson SL, et al. 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.
100. 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.
101. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci* 2000; 3: 323-9.

102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, et al. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997; 19: 1031-47.
106. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 381-91.
107. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 579-87.
108. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 272-80.
109. 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.
110. Lu Y, Christian K, Lu B, et al. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 89: 312-23.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.

115. 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.
116. Minichiello L, Calella AM, Medina DL, et al. Mechanism of TrkB-mediated hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 2002; 36: 121-37.
117. 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.
118. 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.
119. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24-32.
120. 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.
121. Artola A, Singer W. Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature* 1987; 330: 649-52.
122. Heynen AJ, Bear MF. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. *J Neurosci* 2001; 21: 9801-13.
123. 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.
124. Aroniadou VA, Keller A. Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro. *Cereb Cortex* 1995; 5: 353-62.
125. Baranyi A, Szente MB. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423: 378-84.
126. 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.
127. Kudoh M, Shibuki K. Long-term potentiation in the auditory cortex of adult rats. *Neurosci Lett* 1994; 171: 21-3.
128. Crair MC, Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature* 1995; 375: 325-8.
129. 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.

130. Racine RJ, Milgram NW, Hafner S, et al. Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res* 1983; 260: 217-31.
131. Rogan MT, LeDoux JE. LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit. *Neuron* 1995; 15: 127-36.
132. Gerren RA, Weinberger NM. Long term potentiation in the magnocellular medial geniculate nucleus of the anesthetized cat. *Brain Res* 1983; 265: 138-42.
133. 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.
134. Trepel C, Racine RJ. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cereb Cortex* 1998; 8: 719-29.
135. Bear MF, Cooper LN, Ebner FF, et al. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 1987; 237: 42-8.
136. Bear MF. Mechanism for a sliding synaptic modification threshold. *Neuron* 1995; 15: 1-4.
137. Bear MF. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 13453-9.
138. Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF, et al. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996; 381: 526-8.
139. Fregnac Y, Imbert M. Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. *Physiol Rev* 1984; 64: 325-434.
140. Sherman SM, Spear PD. Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiol Rev* 1982; 62: 738-855.
141. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, et al. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 2003; 299: 1237-40.
142. 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.
143. Randic M, Jiang MC, Cerne R, et al. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993; 13: 5228-41.

144. 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.
145. 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.
146. Neuman RS, Harley CW. Long-lasting potentiation of the dentate gyrus population spike by norepinephrine. *Brain Res* 1983; 273: 162-5.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Korol DL, Abel TW, Church LT, et al. Hippocampal synaptic enhancement and spatial learning in the Morris swim task. *Hippocampus* 1993; 3: 127-32.
152. Lipp HP, Wolfer DP. Genetically modified mice and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 272-80.
153. Weekley CM, Harris HH. Which form is that? importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. *Chem. Soc. Rev.* 2013; 42, 8870–8894.
154. Schwarz K, Stesney JA, Foltz CM, et al. Relation between selenium traces in L-cystine and protection against dietary liver necrosis. *Metabolism*. 1959; 8, 88–90.
155. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 14, 1337- 1383.
156. Labunsky VM, Hatfield DL, Gladyshev VN, et al. Selenoproteins:

- molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.*2014; 94, 739–777.
157. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat. Res.*2001; 475, 123–139.
 158. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN, et al. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem. Sci.*2014; 39, 112–120.
 159. Labunskyy VM, Lee BC, Handy DE, Loscalzo J, Hatfield DL, et al. Both maximal expression of selenoproteins and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxid. Redox Signal.*2014; 14, 2327–2336.
 160. Rayman P. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379, 1256–1268.
 161. Shanu A, Groebler L, Kim HB, Wood S, Weekley CM, et al. Selenium inhibits renal oxidation and inflammation but not acute kidney injury in an animal model of rhabdomyolysis. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 18, 756–769.
 162. Seale LA, Gilman CL, Berry MJ, et al. Diet-induced obesity in the selenocysteine lyase knockout mouse. *Antioxid. Redox Signal.*2015; 23, 761–774.
 163. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, et al. Kouvelas, D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto’s thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20, 1163–1173.
 164. Pieczynska J, Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *J. Trace Elem. Med. Biol.*2015; 29, 31–38.
 165. Lescure A, Rederstorff M, Krol A, Guicheney P, Allamand V, et al. Selenoprotein function and muscle disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1790, 1569–1574.
 166. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain.and brain diseases. *J. Neurochem.*2003; 86, 1–12.
 167. Brooks JD, Metter E J, Chan DW, Sokoll LJ, Landis P, et al. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J. Urol.*2001; 166, 2034–2038.
 168. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E, et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*

- 2006; 84, 762–773.
169. Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N, et al. Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19, 2407–2415.
 170. Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Meplan C, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int. J. Cancer* 2015; 136, 1149–1161.
 171. Burbano X, Miguez-Burbano MJ, Mc Collister K, Zhang G, Rodriguez A, et al. Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants. *HIV Clin. Trials* 2002; 3, 483–491.
 172. Letavayova L, Vlckova V, Brozmanova J, et al. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology* 2006; 227, 1–14.
 173. Kurokawa S, Berry MJ. Selenium Role of the essential metalloid in health. *Met. Ions Life Sci.* 2013; 13, 499–534.
 174. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58, 391–402.
 175. Schrauzer GN. Nutritional selenium supplements: product types, quality, and safety. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20, 1–4.
 176. Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* 2004; 9, 239–258.
 177. Jackson MI, Combs G.F. J. Selenium and anticarcinogenesis: underlying mechanisms. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2008; 11, 718–726.
 178. Chen YC, Prabhu KS, Mastro AM, et al. Is selenium a potential treatment for cancer metastasis? *Nutrients* 2013; 5, 1149–1168.
 179. Meplan C. Selenium and chronic diseases: a nutritional genomics Perspective. *Nutrients* 2015; 7, 3621–3651.
 180. Kasaikina MV, Hatfield DL, Gladyshev VN, et al. Understanding selenoprotein function and regulation through the use of rodent models. *Biochim. Biophys. Acta* 2012; 1823, 1633–1642.
 181. Fernandes AP, Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1850, 1642–1660.
 182. Schomburg L, Schweizer U. Hierarchical regulation of selenoprotein

- expression and sex-specific effects of selenium. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1790, 1453–1462.
183. Davis CD, Tsuji PA, Milner JA, et al. Selenoproteins and cancer prevention. *Annu. Rev. Nutr.* 2012; 32, 73–95.
 184. Combs G. F. J. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 2015; 7, 2209–2236.
 185. Lee BC, Dikiy A, Kim HY, Gladyshev VN, et al. Functions and evolution of selenoprotein methionine sulfoxide reductases. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1790, 1471–1477.
 186. Achilli C, Ciana A, Minetti G, et al. The discovery of methionine sulfoxide reductase enzymes: an historical account and future perspectives. *BioFactors* 2015; 41, 135–152.
 187. Kim HY. The methionine sulfoxide reduction system: selenium utilization and methionine sulfoxide reductase enzymes and their functions. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19, 958–969
 188. Kaya A, Lee BC, Gladyshev VN, et al. Regulation of protein function by reversible methionine oxidation and the role of selenoprotein MsrB1. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23, 814–822.
 189. Lee BC, Peterfi Z, Hoffmann FW, Moore RE, Kaya A, et al. MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine oxidation. *Mol. Cell* 2013; 51, 397–404.
 190. Bar-Noy S, Moskovitz J. Mouse methionine sulfoxide reductase B: effect of selenocysteine incorporation on its activity and expression of the seleno-containing enzyme in bacterial and mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297, 956–961.
 191. Schrauzer GN. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J. Nutr.* 2000; 130, 1653–1656.
 192. Finley J. W. Bioavailability of selenium from foods. *Nutr. Rev.* 2006; 64, 146–151.
 193. Martinez J, Lisa S, Sanchez R, Kowalczyk W, Zurita E, et al. Selenomethionine incorporation into amyloid sequences regulates fibrillogenesis and toxicity. *PloS One* 6, 2011; 27999
 194. Zhang S, Rocourt C, Cheng WH, et al. Selenoproteins and the aging brain. *Mech. Ageing Dev.* 2010; 131, 253–260.

195. Ansong E, Yang W, Diamond AM, et al. Molecular cross-talk between members of distinct families of selenium containing proteins. *Mol. Nutr. Food Res.*2014; 58, 117–123.
196. Zhang J, Dong WG, Lin J, et al. Reduced selenium-binding protein 1 is associated with poor survival rate in gastric carcinoma. *Med. Oncol.*2011; 28,481–48
197. Ha YS, Lee GT, Kim YH, Kwon SY, Choi SH, et al. Decreased selenium-binding protein 1 mRNA expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma. *World J. Surg. Oncol.*2014; 12, 288
198. Wallenberg M, Misra S, Bjornstedt M, et al. Selenium cytotoxicity In cancer. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*2014; 114, 377–386.
199. Roman M, Jitaru P, Barbante C, et al. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 2014; 6, 25–54.
200. Nickel A, Kottra G, Schmidt G, Danier J, Hofmann T, et al Characteristics of transport of selenoamino acids by epithelial amino acid transporters. *Chem. Biol. Interact.* 2009; 177, 234–241.
201. Jung HJ, Seo YR. Current issues of selenium in cancer chemoprevention. *BioFactors* 2010; 36, 153–158.
202. Song H, Hur I, Park HJ, Nam J, Park GB, et al Selenium inhibits metastasis of murine melanoma cells through the induction of cell cycle arrest and cell death. *Immune Netw.* 2009; 9, 236–242.
203. Chen YC, Prabhu KS, Das A, Mastro AM, et al. Dietary selenium supplementation modifies breast tumor growth and metastasis. *Int. J. Cancer* 2013; 2054–2064.
204. Tan Q, Li J, Yin HW, Wang LH, Tang WC, et al. Augmented antitumor effects of combination therapy of cisplatin with ethaselen as a novel thioredoxin reductase inhibitor on human A549 cell in vivo. *Invest. New Drugs* 2010; 28, 205–215.
205. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C, Kameo S, Nakano T, et al. Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2014; 9, 125
206. Yakubov E, Buchfelder M, Eyupoglu Y, Savaskan NE, et al. Selenium action in neuro-oncology. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014; 161, 246–254.

207. Clark LC, Combs G. F. J, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, et al. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA 1996; 276, 1957–1963.
208. Lippman SM, Klein EA, Goodman P J, Lucia MS, Thompson I. M, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009; 301, 39–51.
209. Meplan C, Hughes DJ, Pardini B, Naccarati A, Soucek P, et al. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. Carcinogenesis 2009; 31, 1074–1079.
210. Mathers JC, Hesketh JE. The biological revolution: understanding the impact of SNPs on diet-cancer interrelationships. J. Nutr.2007; 137, 53S–258S.
211. Hu YJ, Korotkov KV, Mehta R, Hatfield DL, Rotimi CN, et al. Distribution and functional consequences of nucleotide polymorphisms in the 30-untranslated region of the human Sep15 gene. Cancer Res 2001; 61, 2307–2310.
212. Villette S, Kyle JA, Brownn KM, Pickard K, Milne JS, et al. A novel single nucleotide polymorphism in the 30 untranslated region of human glutathione peroxidase 4 influences lipoxygenase metabolism. Blood Cells Mol. Dis. 2002; 29, 174–178.
213. Sanmartin C, Plano D, Font M, Palop JA, et al. Selenium and clinical trials: new therapeutic evidence for multiple diseases. Curr. Med. Chem. 2011; 18, 4635–4650.
214. Brozmanova J, Manikova D, Vlckova V, Chovanec M, et al. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. Arch. Toxicol.2010; 84, 919–938.
215. Zhan X, Qie Y, Wang, M, Li X, Zhao R, et al. Selenomethionine: an effective selenium source for sow to improve Se distribution, antioxidant status, and growth performance of pig offsprin Biol. Trace Elem. Res.2011; 142, 481-491.
216. Kouba A, Velisek J, Stara A. Masojidek J, Kozak P, et al.

- Supplementation with sodium selenite and selenium-enriched microalgae biomass Show varying effects on blood enzymes activities, antioxidant response, and accumulation in common barbel (*Barbus barbus*). *Biomed Res. Int.* 2014; 408270
217. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Brit J. Nutr.* 2004; 91, 11–28.
 218. Umysova D, Vitova M, Douskova I, Bisova K, Hlavova M, et al. Bioaccumulation and toxicity of selenium compounds in the green alga *Scenedesmus quadricauda*. *BMC Plant Biol.* 2009; 9, 58
 219. Sun X, Zhong Y, Huang Z, Yang Y, et al. Selenium accumulation in unicellular green alga *Chlorella vulgaris* and its effects on antioxidant enzymes and content of photosynthetic pigments. *PloS One* 9, 2014; e112270
 220. Selenius M, Rundlof AK, Olm E, Fernandes AP, Bjornstedt M, et al. Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 12, 867–880.
 221. Nakayama A, Hill KE, Austin LM, Motley AK, Burk RF, et al. All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium. *J. Nutr.* 2007; 137, 690–693.
 222. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1790, 1441–1447.
 223. Trapp GA, Millam J. The distribution of ⁷⁵Se in brains of selenium-deficient rats. *J. Neurochem.* 1975; 24, 593–595.
 224. Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, Motley AK, Atkins JF, et al. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J. Biol Chem* 2003; 278, 13640–13646.
 225. Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohe L, Sendtner M, et al. Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem.* 2013; J. 370, 397–402.
 226. Burk RF, Hill KE, Olson GE, Weeber EJ, Motley AK, et al. Deletion of apolipoprotein E receptor-2 in mice lowers brain selenium and causes severe neurological dysfunction and death when a low-selenium diet is fed. *J. Neurosci.* 2007; 27, 6207–6211.
 227. Scharpf M, Schweizer U, Arzberger T, Roggendorf W, Schomburg L, et al. Neuronal and ependymal expression of selenoprotein P in the

- human brain. *J. Neural. Transm.* 2007; 114, 877–884.
228. Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, Hill KE, Burk RF, et al. Apolipoprotein E receptor-2 (ApoER2) mediates selenium uptake from selenoprotein P by the mouse testis. *J. Biol. Chem.* 2007; 282, 12290–12297.
 229. Burk RF, Hill KE, Motley AK, Winfrey VP, Kurokawa S, et al.
 230. Faseb J. Selenoprotein P and apolipoprotein E receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration. *Faseb J* 2014; 28, 3579–3588.
 231. Yang X, Hill KE, Maguire MJ, Burk RF, et al. Synthesis and secretion of selenoprotein P by cultured rat astrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 2000; 1474, 390–396.
 232. Uguz AC, Naziroglu M, Espino J, et al. Selenium modulates oxidative stress-induced cell apoptosis in human myeloid HL-60 cells through regulation of calcium release and caspase-3 and -9 activities. *J Membr Biol* 2009; 232:15–23.
 233. Turan B, Acan NL, Ulusu NN, Tezcan EF, et al. A comparative study on effect of dietary selenium and vitamin E on some antioxidant enzyme activities of liver and brain tissues. 2001 Aug; 81(2):141-52.
 234. Huang JQ, Li DL, Zhao H, et al. The selenium deficiency disease exudative diathesis in chicks is associated with downregulation of seven common selenoprotein genes in liver and muscle. *J Nutr* 141(9):1605–1610.(2012).
 235. Bitiktaş S, Tan B, Batakçı M, Kavraal Ş, Dursun N, Süer C, et al. Effects of selenium treatment on 6-n-propyl-2-thiouracil-induced impairment of long-term potentiation. 2016 Feb 15. pii: S0168-0102(16)00043-2. doi: 10.1016/j.neures.2016.02.001.
 236. Wrobel JK, Power R, Tobore M, et al. Biological activity of selenium: Revisited. 2016 Feb; 68 (2) : 97-105.

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

ETİK KURULUN ADI: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

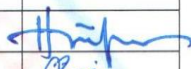
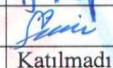
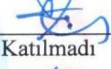
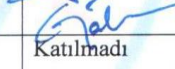
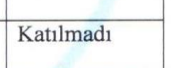
ETİK KURULUN ADRESİ: Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)

Tarih: 15.01.2014

Toplantı Sayısı: 01

Karar No:14/010

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu **15.01.2014** tarihinde **Prof. Dr. Harun ÜLGER**'in başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Harun ÜLGER	Prof. Dr.	Tıp Fak.	
Abdullah İNCİ	Prof. Dr.	Veteriner Fak.	
Özlem CANÖZ	Prof. Dr.	Tıp Fak.	Katılmadı
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.	
Gökçen DİNÇ	Dr.	DEKAM	
Serap ALTUNDAŞ EROĞLU	Av.	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Katılmadı
Asiye GÖKBELEN	Yardımcı Öğretim Üyesi	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	Katılmadı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden **Prof. Dr. Nurcan DURSUN** tarafından sunulan **"Selanyumun uzamsal öğrenme performansına etkisinin incelenmesi"** adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi

Tarih : 15.01.2014

Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Harun ÜLGER

İmzası



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ebru EROL
Doğum Tarihi : 01/01/1985
Telefon : 0554 905 2005
E-mail : eb.er@hotmail.com
Adres : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri. Enfeksiyon

Eğitim Bilgileri :

Lise : 1999-2003 Kocasinan Süper Lisesi

Lisans :2004-2009 Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Yüksek Lisans:2013-2016 Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD.

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2009-2010	Belediye Durmaz İş Merkezi Kayseri	Hemşire
2010-2016	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Hemşire
2016.....	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Hemşire
Yabancı Dil	İngilizce	