

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

**TİROİT HORMONLARININ (T3 VE T4) YÜKSEK FREKANSLI
UYARIM İLE TETİKLENEN SİNAPTİK PLASTİSİTENİN
DEPOTANSİYASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
YELİZ BAYAR**

**Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül 2017
KAYSERİ**

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

**TİROİT HORMONLARININ (T3 VE T4) YÜKSEK FREKANSLI
UYARIM İLE TETİKLENEN SİNAPTİK PLASTİSİTENİN
DEPOTANSİYASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

**Hazırlayan
YELİZ BAYAR**

**Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2015-6282 nolu proje ile desteklenmiştir.**

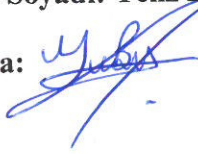
**Eylül 2017
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Adı-Soyadı: Yeliz BAYAR

İmza:

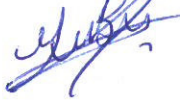


YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Tiroit Hormonlarının (T3 ve T4) Yüksek Frekanslı Uyarım İle Tetiklenen Sinaptik Plastisitenin Depotansiyasyonu Üzerine Etkisi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

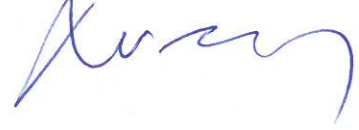
Tezi Hazırlayan

Yeliz BAYAR



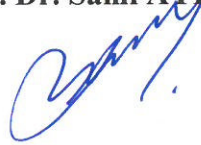
Danışmanlar

Prof. Dr. Nurcan DURSUN



Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Sami AYDOĞAN



Prof. Dr. Nurcan DURSUN danışmanlığında **Yeliz BAYAR** tarafından hazırlanan “**Tiroit Hormonlarının (T3 ve T4) Yüksek Frekanslı Uyarım İle Tetiklenen Sinaptik Plastisitenin Depotansiyasyonu Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

11/10/2017

JÜRİ

İmza

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

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

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

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENELİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

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

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

Yeliz BAYAR

**TİROİT HORMONLARININ (T3 VE T4) YÜKSEK FREKANSLI UYARIM
İLE TETİKLENEN SİNAPTİK PLASTİSİTENİN DEPOTANSİYASYONU
ÜZERİNE ETKİSİ**

YELİZ BAYAR

Erciyes üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2017

Danışman: Prof.Dr. Nurcan DURSUN

ÖZET

Demansla karakterli pek çok hastalıkta, defektli sinaptik plastisitenin rolü vurgulanmaktadır. Bu hastalıklarda hipokampus en önemli beyin bölgelerinden biridir ve demansa neden olan veya bu nedeni tetikleyen faktörler araştırmaların yaygın konusudur. Önceki projelerimizden elde edilen bulgular, normal tiroit hormon düzeylerinin sinaptik plastisitenin göstergeleri olan uzun dönemli güçlenme (UDG) ve uzun dönemli baskılanma (UDB) yanıtları arasındaki dengenin oluşmasında rol oynayabileceğini göstermektedir. Hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında azalmış UDG yanıtları ve stabil UDB yanıtları gözlenmiş ve bu bulgular, intrahipokampal tiroksin uygulanması ile teyit edilmiştir. Sinaptik plastisitenin üçüncü formu olan depotansiyasyon (DP) ise şu ana kadar bu bağlamda çalışılmamıştır. Bu çalışmada, tiroid hormonları ile sinaptik plastisite arasındaki ilişkiyi anlamak için, hipokampüse infüze edilen T3,T4 hormonlarının DP büyüklüğünü değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır.

Deneyler, yüksek frekanslı uyarım (YFU) sırasında (Serum fizyolojik) SF, T3-T4 infüze edilen ve düşük frekanslı uyarım (DFU) sırasında SF, T3-T4 infüze edilen 2 aylık Wistar albino erkek sıçanlardan oluşan (n= 7/ grup) 3 grup olarak gerçekleştirildi. İnfüzyon öncesi, perforan yol – dentat girus sinapslarının bazal etkinlik düzeylerinin birbirinden farklı olup olmadığı input – output ilişkilerine bakılarak incelendi. Depotansiyasyonun oluşumunda, YFU kalıbı olarak 1 sn süreli 100 Hz frekanslı 4 tekrarlı uyarım, DFU kalıbı olarak 1 Hz frekanslı 900 pulse uyarım kullanıldı. Böylece uyarılan nöron havuzundaki sinapslarda hem yeni sinaps oluşumu hem de silinmesi elektriksel olarak tetiklendi ve kayıtları.

T4 hormonunun YFU sırasında uygulanmasının popülasyon spike (PS) genliğini değiştirmediği, eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimindeki zamansal değişimleri ise SF infüzyonu yapılanlardan biraz farklı olduğu gösterildi. T4 hormonunun DFU sırasında uygulanmasının popülasyon spike (PS) genliğini etkilediği ($P \leq 0.04$), eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimindeki zamansal değişimleri değiştirmediği ($P \geq 0.07$) bulundu. Bu sonuçlar, T4'ün YFS sırasında uygulanmasının DP yanıtı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadiğı, DFU sırasında T4 uygulanmasının ise, DP yanıtı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. T3 hormonunun YFU veya DFU sırasında uygulanmasının popülasyon spike (PS) genliği ve eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimindeki zamansal değişimlerinin SF infüzyonu yapılanlar ile aynı olduğu gösterildi. Bu sonuçlara göre, T3'ün YFU veya DFU sırasında uygulanması, DP yanıtı üzerinde etkili olmadiğını göstermektedir.

Anahtar kelimler: T4; Depotansiyasyon, Hipokampus, Sıçan

**THE EFFECT OF THYROID HORMONES (T3 AND T4) ON
DEPOTANTIATION OF SYNAPTIC PLASTICITY WHICH IS INDUCED BY
HIGH FREQUENCY STIMULATION.**

YELİZ BAYAR

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis, September 2017

Supervisors: Prof.Dr.Nurcan DURSUN

ABSTRACT

In many diseases with dementia, the role of defective synaptic plasticity is emphasized. In these diseases, the hippocampus is one of the most important brain regions, and hippocampus related factors that cause or are responsible for dementia is the subject of extensive researches. Results of previous projects showed that normal thyroid hormone levels may play a role in the balance between long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) responses that are indicative of synaptic plasticity. . Decreased LTP responses and stable LTD responses were observed in hyperthyroidism and hypothyroidism, and these results were confirmed by the application of intrahippocampal thyroxine infusion. Depotantiation (DP), the third form of synaptic plasticity, has not been studied recently. In this study, we aimed to learn the effect of infused T4 hormone on the depotantiatin magnitude and the relationship between T4 and synaptic plasticity. Experiments were performed by infusing SF, T3, T4 during HFS or SF, T3, T4 during LFS in anesthetized 2-month-old male rats through 3 groups (Wistar type (n = 7 / group)). Before infusion, the baseline efficacy of perforant path - dentate gyrus synapses was examined using input - output relationships. Depotantiation was induced by a high-frequency stimulation (HFS;100Hz,1 sec, 4 times), followed by low frequency stimulation (LFS; 900-pulse stimulation at 1 Hz). Thus, both synapse formation and deletion were electrically triggered and recorded in synapses of the stimulated neuron pool. The infusion of T4 hormone during HFS was not found change in population spike (PS) amplitude but excitatory postsynaptic potential (EPSP) was the different compairing with that SF infusion's results. The administration of T4 hormone during LFS was affected the population spike (PS) amplitude ($P \leq 0.04$) , but excitatory

postsynaptic potential (EPSP) was the same comparing with that SF infusion's results ($P \geq 0.07$). According to these results, the application of T4 during HFS does not seem to have a significant effect on the DP response but the application of T4 during LFS seems to have a significant effect on the DP response. The infusion of T3 hormone during HFS or LFS was found that the temporal changes in population spike (PS) amplitude and excitatory postsynaptic potential (EPSP) were the same comparing with that sf infusion's results. According to these results, the application of T3 during HFS or LFS does not seem to have a significant effect on the DP response.

Key Words: T4, depotantiation, Hippocampus; Rat

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİNAPTİK PLASTİSİTE FORMLARI (UDG, UDB VE DP).....	3
2.1.1.Sinaptik plastisite formlarının hipokampal öğrenme performansı ile ilişkisi	4
2.1.2. Yetişkin hipokampus dokusu, tiroid hormon metabolizmasında önemli olan proteinlerin anlatımını yapabilir	4
2.1.3. Distiroid (hipo- veya hipertiroidizm) kan tablosu yetişkin beyninde sinaptik plastisite formlarını değiştirir	5
2.1.4.Tiroid hormonlarının intrahipokampal infüzyonu sinaptik plastisiteyi doğrudan etkiler.....	6
2.1.5. MAPK yolağı tiroid hormonlarının genomik olmayan yoldan hedefidir.....	7
2.1.6. MAPK yolağı ve Amiloid metabolizma ilişkisi.....	8
2.1.7. Alzheimer tipi demans ve tiroit hormon metabolizması.....	9
2.2.METAPLASTİSİTE: SİNAPTİK PLASTİSİTENİN PLASTİSİTESİ.....	10
2.2.1. UDG'nin metaplastisitesi	11

2.2.2. UDB metaplastisitesi	12
2.2.3. Metaplastik mekanizmalar	13
2.2.4. Metaplastisitenin hipokampal fonksiyondaki anlamı	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. DENEY HAYVANLARI ve GRUPLANDIRMA	20
3.2. CERRAHİ İŞLEMLER	20
3.3. ELEKTROFİZYOLOJİ	21
3.3.1. Tiroksin İnfüzyonu, Uyarı ve Kayıt	21
3.3.2. Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi	22
3.3.3. Veri Kazanımı ve Uyarım	23
3.3.4. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input-Output (I/O) Curve “	23
3.3.5. Uyarı Çifti Kolaylaşması	23
3.3.6. Depotansiyasyon	23
3.4. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK	24
4. BULGULAR	26
4.1. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME VE UZUN DÖNEMLİ BASKILANMA KAYID_BULGULARI	26
4.1.1. T4 infüzyonunda Input-output eğrisi	26
4.1.2. YFU öncesi ve sonrası T4 infüzyonu kayıtlarında PS genlik ve EPSP eğrileri	28
4.1.3. T4 infüzyonunun depotansiyasyona etkisi	29
4.2. T3 infüzyonunda Input-output eğrisi	31
4.2.1. YFU öncesi ve sonrası T3 infüzyonu kayıtlarında PS genlik ve EPSP eğrileri	33
4.2.2. T3 infüzyonunun depotansiyasyona etkisi	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

UDG	Uzun Dönemli Güçlenme
UDB	Uzun dönemli baskılanma
DP	Depotansiyasyon
IEG	Erken genler
mGluRs	Metabotropik glutamat reseptörlerin
GABA	Gama aminobütirik asit
NMDA	N-metil-D-aspartat
NMDAR	N-metil-D-aspartat reseptörü
THS	Tiroid hormonları
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TR	Tiroid hormon reseptörü
MCT8	Monokarboksilat transporter
PTU	Propiltiourasil
DIO-I	Tip 1 deiyodinaz
DIO-II	Tip 2 deiyodinaz
DIO-III	Tip 3 deiyodinaz
MAPK	Mitojen- aktive protein kinaz
Elk-1	Metabotropik glutamat reseptörlerin
CREB	cAMP-yanıt element-bağlayan
MSS	Merkezi sinir sistemi
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
GABA	Gama aminobütirik asit
GluN1	NMDA reseptör altbirimi NR1
GluN2A	NMDA reseptör altbirimi NR2A
GluN2B	NMDA reseptör altbirimi NR2B
GPCR	G-protein eşlikli membran reseptörü
YFU	Yüksek frekanslı uyarı
IPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyel
K⁺	Potasyum

EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
PS	Populasyon spike
I/O	Input – Output
DFU	Düşük frekanslı uyarı
SDS	Sodyum dodesülfat
ERK	Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz
PKC	Protein Kinaz B
PKA	Protein Kinaz A
CaMKII	Ca ²⁺ / CaM-bağımlı protein kinaz II
BOS	Beyin omurilik sıvısı
PLC	Fosfolipaz C
MEK	Mitojenle aktive edilen protein kinaz kinazı
SMRT	Retinoid ve tiroit reseptörlerini susturan düzenleyici protein
NCoR	Nükleik reseptör ko-reseptörü
RXR	9-cis-retinoik asit reseptörleri
STAT	Transkripsiyon aktivatörü ve sinyal dönüştürücü proteinler
STAT1	Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü 1
STAT3	Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü 3
p53	Hücrel tümör antijen proteini

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Metaplastisitenin örnekleri	15
---	----

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Tiroid hormonlarının intrahipokampal infüzyonu uzun-dönemli güçlenme yanıtlarında zayıflamaya (A) ve uzun dönemli baskılanma yanıtlarında uzamaya (B) neden olmuştur 6
- Şekil. 2. 2.** Normla sinatik plstisitenin üç bileşeni, oluşumu sırasında MAPK yolağının dengeli aktivitesini gerektirir. Tiroid hormonu, plastisitenin gelişmesi sırasında, non genomik yoldan Tau fosfatazlar da denilen P38 ve/veya JNK'nın artmış aktivitesine neden olur. Bu da nöronlardaki nörodejeneratif değişiklikleri hızlandırır. 10
- Şekil. 2. 3.** Hipokompusun CA1 bölgesindeki önceki uzun dönemli güçlenme (UDG) üzerindeki etkisi. (A) Popülasyondan eksitator postsinaptik potansiyeli (EPSP) kaydedildi ve dönüşümlü olarak iki ayrı yol ile (kontrol ve test) uyarıldı..... 12
- Şekil. 2.4.** Primer stimülasyonun uzun dönemli güçlenme (UDG) indüksiyonu üzerine olan etkisi. Pentobarbital-anestezi altındaki sıçanlarda dentat girusa perforan yolak ile gelen primer stimülasyon (5 Hz'de 80 puls) ardından 10 dakika sonra UDG indüksiyonu oluştu. Kontrol yolu için bir indüksiyon fonksiyonu oluşturuldu; üç teta *burst* stimülasyonunda (TBS) UDG eşik değeri gösterdi ama, sekiz uyarı sonrası maksimum bir UDG seviyesine ulaştı. 16 uyarı verildiğinde UDG çok daha az üretildi.Önceden ne zaman bir priming stimilasyon verilirse , eşik değeri ve tepe seviyesi UDG'yi üretmek için gerekli olan TBS uyarılarının sayısı önemli ölçüde azaltıldı. Ek uyarıların neden olduğu UDG'nin azalması da sola kaydırmıştır. Priming uyarma kendiliğinden sinaptik etkinliği etkilemedi. Veri noktaları, başlangıç değerlerinin bir yüzdesi olarak ortalama değerlerini $\pm sem$ temsil etmektedir. Şekil 14
- Şekil 3.1.** Elektrofizyoloji deneylerinin şematik kurgusu. 21
- Şekil 3.2.** Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite kaydı..... 22
- Şekil 3.3** Depotanzasyon kaydı deney protokolü şeması 24
- Şekil 4.1.** Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0.1 mA-1.5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan Uzun Dönemli Güçlenme (UDG) ve Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğim değerlerinin değişimleri. PS genliği (A), EPSP eğimi (B) input-output ilişkisi.SF: Serum fizyolojik,T4 Tiroksin, Mavi dolgu: SF infüzyon grubu (n = 9); Sarı dolgu: T4 (100 nM) YFU öncesi infüzyon grubu (n = 7); Kırmızı dolgu: T4 (100 nM) YFU sonrası infüzyon grubu (n = 8). Veri noktaları, ortalama ve standart hatayı göstermektedir..... 27

- Şekil 4.2.** YFU ve DFU öncesi ve sonrasında dentat girusa SF,T₄ infüzyonunun PS genliği (C) ve EPSP eğimi (D) zamansal değişimine etkisi üzerinden DP değerlendirilmesi. 28
- Şekil 4.3.** Tiroid hormonu (T₄) PS genlik (A) ve EPSP' eğim (B) değişimleri üzerinden DP değerlendirme grafiği..... 30
- Şekil 4.4.** Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0.1 mA-1.5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan Uzun Dönemli Güçlenme (UDG)ve Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğim değerlerinin değişimleri. PS genliği (A), EPSP eğimi (B) input-output ilişkisi.SF: Serum fizyolojik,T₃ Triiyodotironin. Mavi dolgu : SF infüzyon grubu (n=9); Yeşil dolgu : T₃ (100 Nm) YFU öncesi infüzyon grubu (n=8); Sarı dolgu: T₃ (100 Nm) YFU sonrası infüzyon grubu (n=7).Veri noktaları,ortalama ve standart hatayı göstermektedir. 32
- Şekil 4.5.** YFU ve DFU öncesi ve sonrasında dentat girusa SF,T₃ infüzyonunun PS genliği (C) ve EPSP eğimi (D) zamansal değişimine etkisi üzerinden DP değerlendirilmesi. 34
- Şekil 4.6.** Tiroid hormonu (T₃) YFU ve DFU sonrası PS ve EPSP'deki zamansal değişimine etkisi üzerinde DP değerlendirilmesi. 36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hücressel düzeyde öğrenme ve bellek, sinyal yolağındaki nöronlarda bazı sinapsların güçlenmesi, bazılarının ise (bunlar aynı nöron üzerinde de olabilir) gerilemesi ve silinmesi sonucunda gerçekleşmektedir. Deneysel olarak uygulanan uygun uyarım kalıpları ile oluşturulan uzun-dönemli güçlenme (UDG), uzun-dönemli baskılanma (UDB) ve depotansiyasyon (DP) yeni sinaps oluşumu veya var olanların silinmesi sonucunu doğurur.

Demansla karakterli pek çok hastalıkta, defektli sinaptik plastisitenin rolü vurgulanmaktadır. Vakaların çoğunda, bilişsel bozulmanın kesin nedeni bilinemez ve bu bilişsel kayıplar, ölüme kadar götürebilen patolojilere neden olur. Bu hastalıklarda hipokampus en önemli beyin bölgelerinden biridir ve demansa neden olan veya bu nedeni tetikleyen faktörler yaygın araştırmaların konusudur. Önceki projelerimizden elde edilen bulgular, normal tiroid hormon düzeylerinin sinaptik plastisitenin göstergeleri olan UDG ve UDB yanıtları arasındaki dengenin oluşmasında rol oynayabileceğini göstermektedir. Hiper- ve hipotiroidi durumlarında azalmış UDG yanıtları ve stabil UDB yanıtları gözlenmiş ve bu bulgular, intrahipokampal tiroksin uygulanması ile teyit edilmiştir. Ayrıca, distiroidi durumunda gözlenen bozulmuş UDG/UDB dengesinden MAPK yolağının sorumlu olabileceği de değerlendirilmiştir. Sinaptik plastisitenin üçüncü formu olan depotansiyasyon (DP) ise şu ana kadar bu bağlamda çalışılmamıştır. Bu çalışma, tiroid hormonları ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek amacıyla, sinaptik bağlantı oluşması ve silinmesi arasındaki dengeyi tiroid hormonlarının silinme yönünde değiştirip değiştirmediğini araştırmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, daha önce Anabilim dalımızda çalışılan tiroksin hormonunun genomik olmayan bir mekanizma ile uzun-dönemli

güçlenme (UDG) yanıtlarında azalmaya ve uzun dönemli baskılanma (UDB) yanıtlarında bir stabiliteye neden olan etkisini tamamlar niteliktedir. UDG'nin yeni bilginin öğrenilmesi sürecinin; UDB ve DP'nin ise unutma sürecinin altında yatan temel mekanizmalar olduğu dikkate alınarak, bu bulguların Alzheimer hastalığı gibi bilişsel bozulmalarla karakterli hastalıkların patogenezinin açıklanmasında ve yeni tedavi hedeflerinin keşfinde önemli olacağı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİNAPTİK PLASTİSİTE FORMLARI (UDĞ, UDB VE DP)

Nöronal plastisite uzun-dönemli güçlenme (UDĞ) (1), uzun dönemli baskılanma (UDB) (2) ve depotansiyasyon (DP) (3) gibi memeli beyinde bilgi depolanmasının altında yatan hücresel mekanizmaları yansıttığına inanılan fenomenleri kapsar. Farklı öğrenme süreçlerinde kilit rol oynayan beyin yapısı hipokampüste bu fenomenlerin hepsi, indüklendikten sonra uzun süre devam edebilir, öyle ki bazı UDĞ formlarının haftalarca sürer (4). UDĞ yüksek frekanslı; UDB ise düşük frekanslı uyarım kalıplarının uzun süreli (ortalama 15 dakika) verilmesi ile indüklenirken, DP yanıtları indüklenmiş potansiyalizasyondan sonra kısa süreli (2-5 dakika) uygulanan düşük frekanslı kalıplarla oluşturulmaktadır. Bu deneysel formları oluşmalarındaki anahtar mekanizma kinaz veya fosfatazların farklı seviyelerde gerçekleşen katkılarıdır ve hepsi NMDR reseptör bağımlıdır (5). UDĞ kritik bazı kinazların fosforilasyonunu gerektirirken, DP ve UDB fosfatazlar ile defosforilasyonun aktive edilmesini gerektirir (6). Moleküler düzeyde kinaz veya fosfataz aktivitesindeki artışın etkisi nispeten kısa sürelidir ve bu değişikliklerin daha uzun idame ettirilmesi, gen transkripsiyonunu ve nöronal proteinlerin sentezini gerektirir (7). Protein kinaz/fosfataz aktivasyonunu gen regülasyonu ile ilişkilendiren ise, indüksiyonun ilk birkaç saatinde, efektör genlerin promoter bölgeleri ile etkileşecek olan transkripsiyon faktörlerini kodlayan erken genlerdir (IEG) (8).

Yukarda açıklandığı gibi, her ikisi de sinaptik gücün azalması sonucunu doğuran UDB ve DP, ortak bir hücre içi sinyalleme yolağını kullanıyor gibi görünse de, aralarında bazı farklılıklar gözlenmiştir. Örneğin UDB hem naiv hem de güçlenmiş sinapslarda indüklenebilirken, DP sinaptik gücün yakın zaman önce artmış bir güçlenmesini gerektirir (5). mGlu reseptörlerinin (LY 341495 isimli bir madde ile) tamamen

antagonize edilmesi, hipokampal DP yanıtlarını inhibe ederken, UDB bu antagonistin uygulanmasından etkilenmez (9). Ayrıca UDB ve DP yanıtlarının oluşmasında GABA reseptörünün rolü bakımından farklılıklar olduğu (10) ve D2- benzeri reseptör aktivasyonunun UDB'yı inhibe ederken DP yanıtını inhibe etmediği de bildirilmiştir (11). Bu nedenlerle DP yanıtı, daha önce grubumuz tarafından tiroid hormonu ile ilişkisi çalışılan UDB yanıtından farklıdır ve tiroid hormonunun DP yanıtı üzerine olan etkisinin de araştırılması gerekli görünmektedir.

2.1.1.Sinaptik plastisite formlarının hipokampal öğrenme performansı ile ilişkisi

Kemirgenler üzerinde yapılan nöroanatomik çalışmalar, UDG indüksiyonunun yeni nöronal uzantı (*spin*) oluşumu ve artmış spin hacmi ile ilişkili olduğunu; UDB indüksiyonunun ise spin silinmesi ve spin hacminde azalma ile sonuçlandığını göstermektedir (12). UDG'de azalmaya neden olan genetik ve farmakolojik yaklaşımların aynı zamanda hipokampus bağımlı işlerin yapılmasındaki performansı bozduğu konusunda genel bir anlaşma vardır (13). UDB ise önceden öğrenilmiş bir işin eliminasyonu veya modifikasyonu için gerekli görülür fakat UDB'daki değişmelerin performansı hangi yönde etkileyeceği tartışmalıdır. UDB'nın farmakolojik bloklanması "tersini öğrenme (reversal learning) işini (bu iş ilk öğrenilen işin unutulup yeni bir işin öğretilmesi esasına dayanır) bozarken, UDB'nın kolaylaşması ile bu işteki performans artar (14). Ancak diğer bazı çalışmalar Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozulma ve kolaylaşmış / artmış UDB ilişkisine dikkat çekmektedir (15). DP ve hipokampal iş performans ilişkisi ise çok daha az çalışılmış ve kronik prenatal etanol maruziyeti, morris su tankı performansını hem ilk hem de yeniden öğrenme dönemlerinde bozmuş ve bu bozulma artışı

DP yanıtı (ve azalmış UDG) ile birlikte gözlenmiştir (16). Yeni bir uzamsal bilginin öğrenilmesi sırasında UDG'ye; öğrenilen bilginin silinmesi ise UDB ve DP'ye benzer süreçler aktive olduğundan, UDG/UDB arasındaki denge, sağlıklı bir öğrenme-bellek süreci için önemli görülmektedir.

2.1.2. Yetişkin hipokampus dokusu, tiroid hormon metabolizmasında önemli olan proteinlerin anlatımını yapabilir

Beynin intra-uterin ve doğum sonrası gelişmesi sırasında eksik ya da yüksek düzeyde TH'na maruz kalmasının, beyin fonksiyonlarında oluşturduğu ağır hasarlar iyi bilinmektedir. Buna karşın gelişme dönemi bittikten sonra oluşan distiroidizmin, sub-

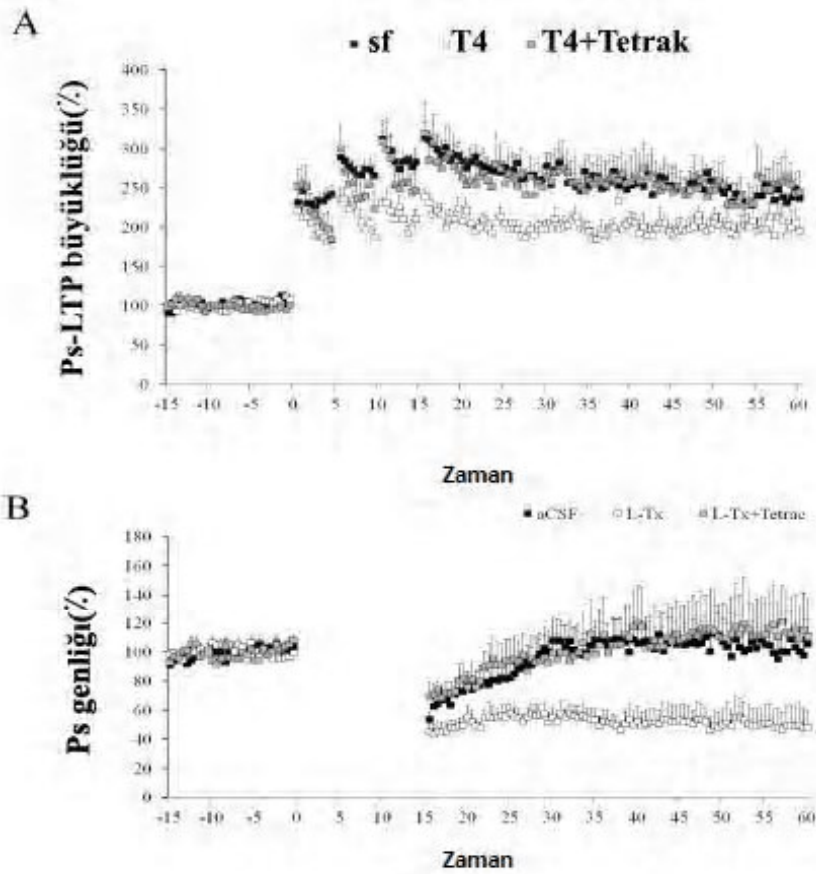
klirik bile olsa, bilişsel işlevlerde ılımlı bir azalmaya neden olduğu insanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (bu çalışmalara için bkz: (17)). Tiroid bezi, metabolik olarak etkin olan iki hormonu (TH) salgılar. Bunlar, toplam sekresyonun %93'ünü oluşturan (T₄) ve %7'sini oluşturan triiodothyronin (T₃)'dür. T₄ ve T₃ hormonlarının serbest formları (fT₄ ve fT₃) hücreler tarafından alınan temel bileşenlerdir ve TH'nun hücre membranlarından taşınması enerji bağımlıdır. Monokarboksilat transporter 8 (MCT8)'in bu taşıma için özgül ve aktif TH taşıyıcısı olduğu bildirilmiştir (18,19). Hücre içine alınan T₄ ün hücre içi çevirim mekanizması deiyodinaz enzimleri ile gerçekleşir. Bu proteinler yapılarında Se iyonu bulundurulur ve 3 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 deiyodinaz (DIO-I) T₄'ün T₃'e beyin dışındaki çeviriminden sorumlu iken, Tip 2 (DIO-II) ve Tip 3 (DIO-III) deiyodinazlar beyindeki çevirimleri katalizler. Hipokampus hücrelerinin MCT8 (20), DIO-II ve DIO-III (Markova, Chernopiatko et al. 2013) ve selenyum transportundan sorumlu olan SePP1 proteinin (21) anlatımını yapabildikleri gösterilmiştir. Tüm bunlar, yetişkin dönemde de tiroit hormon seviyesindeki sapmaların bilişsel işlevler üzerine etkisi olabileceğini gösterir niteliktedir.

2.1.3. Distiroid (hipo- veya hipertiroidizm) kan tablosu yetişkin beyinde sinaptik plastisite formlarını değiştirir

Elektrofizyolojik çalışmalar, distiroid sıçanlarda gözlenen hipokampal işlev bozukluklarına, sinaptik plastisitedeki değişikliklerin eşlik ettiğini göstermektedir. Öğrenme performansındaki etkilere benzer şekilde, tiroit hormonun azlığı veya çokluğu sinaptik plastisiteyi bozmaktadır. Azalmış UDG aktivitesi L-tiroksin verilen sıçanlarda (22), tiroidektomize sıçanlarda (23), ve PTU verilen sıçanlarda (24) gösterilmiştir. Diğer yandan uzun dönemli baskılanma üzerine yapılan çalışmalar çok daha azdır ve neonatal dönemde hipotiroidi oluşturulan sıçanların, erişkin yaşdaşlarının UDB oluşturmadaıkları yaşlarda UDB yanıtları oluşturabildiği (25) ve yetişkin başlangıçlı hipotiroidizmin UDB oluşumunu fasilite ettiği (26) bildirilmiştir. Yetişkin dönem başlangıçlı hipertiroidizmin etkisine dair yayınlanmış bir çalışma ise yoktur. Çalışmayı grubumuz, yetişkin tip hipertiroidili sıçanlarda, hipotiroidiye benzer şekilde, DFU ile indüklenen baskılanma ötiroidi durumuna göre daha belirgin ve uzun süreli değişim göstermiştir.

2.1.4. Tiroid hormonlarının intrahipokampal infüzyonu sinaptik plastisiteyi doğrudan etkiler

Ötiroidik kan tablosuna sahip yetişkin hipokampus dokusuna tiroid hormonlarının doğrudan etkisi ile ilgili bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışma grubumuz, hipokampüse tiroksin infüzyonu yaparak, bu konuyu çalışmış ve hormonun non genomik etkilerini göstermiş olup, bu bulgular T_4 'ün sinaptik plastisite üzerine olan non-genomik etkisini açıkça göstermektedir. Şekil 2.1' de görüldüğü gibi UDG'deki azalma ve UDB'deki güçlenme, T_4 hormonun infüzyonu ile başlamakta ve en az 45 dakika sürmektedir, ayrıca T_4 hormonunun membran reseptörüne bağlanmasını engelleyen tetrak ile tamamen inhibe olmaktadır.



Şekil 2.1. Tiroid hormonlarının intrahipokampal infüzyonu uzun-dönemli güçlenme yanıtlarında zayıflamaya (A) ve uzun dönemli baskılanma yanıtlarında uzamaya (B) neden olmuştur (27).

Aynı çalışmalar kapsamında 15 dakika süreyle yapılan T₄ infüzyonunun akabinde çıkartılan hipokampus dokularındaki NR2B reseptör anlatımı, SF infüzyonundan sonra çıkartılan hipokampuslere oranla yaklaşık 15 kat artmış NR2A reseptör alt biriminin anlatımındaki artış ise 3 kat kadar olmuştur. T₄ infüzyonu ile NMDA reseptörlerindeki NR2B alt tipinin oransal artışının daha fazla olması da sinaptik güçlenme ve baskılanma arasındaki dengenin baskılanma yönüne kaymasını destekler niteliktedir.

2.1.5. MAPK yolağı tiroid hormonlarının genomik olmayan yoldan hedefidir

Yukarıda açıklandığı gibi, öğrenme hem var olan proteinlerin aktivasyonunu (fosforilasyon / defosforilasyon) hem de gen anlatımı üzerinden yeni protein sentezini gerektirir. TH'ları, iyi bilinen genomik etkileri yanında, son yıllarda ortaya konduğu gibi non genomik etkiler de gösterirler. "Genomik" ve "non-genomik" terimleri, hormonun reseptörü ile bağlanmasıyla başlayan hücre içi aktivasyondaki farklılıklara işaret etmektedir. Genomik etkilerin oluşmasında TH'larının (T₃ daha potenttir) nükleer reseptörlerine bağlanması (TR α and TR β) doğrudan nükleer DNA'yı etkiler. Oysa non-genomik yanıtta TH'ları (T₄ daha potenttir) önce membranda bulunan integrin α V β 3 reseptörüne bağlanır (28). Genomik etkilerin tersine bu etki, hızla gerçekleşir ve transkripsiyon ve protein sentez inhibitörlerinden etkilenmez. TH'larının integrin reseptörü ile bağlanması Mitojen-aktif protein kinaz (MAPK)'ın fosforilasyonu ve pMAPK'ın nükleer translokasyonu ile sonuçlanır (28-32). MAPK sinyalleme yolağı, sinaptik plastisitenin oluşması ile ilgili olan hücre içi sinyalleme yollarından en önemlilerinden biridir (33). Bu yolak, hücre dışı sinyal-ilişkili kinaz (ERK-1/2 veya p42/p44 MAPK), p38-MAPK ve c-Jun N-terminal kinazlar (JNK) olmak üzere 3 paralel süreci içerir (34). Uygun uyarımın varlığında, bu kinazlar sitoplazmadan nukleusa transloke olurlar ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek ilgili genlerin anlatımını regüle ederler. p42/p44-MAPK yolunun Elk-1 transkripsiyon faktörü (ve Serum Yanıt Elementi, SRE) ve CREB transkripsiyon faktörü ve CREB yanıt element, CRE) üzerinden çalışarak UDG yanıtlarının oluşmasına neden olduğu bildirilmektedir (29). Buna karşılık p38-MAPK yolağının ise aynı sinapslarda UDB yanıtlarının oluşmasına aracılık ettiğini gösteren çalışmalar vardır (33,35-37). Ayrıca p38-MAPK yolağının UDB'nın depotansiyasyonunu aktive ettiği de bildirilmiştir (38). Böylece bu iki paralel MAPK yolağı uzun süreli plastisitenin 2 zıt formunun oluşmasına aracılık eder. Biz

daha önceki çalışmalarımız ve yukarda özetlenen çalışmalara dayanarak, TH'nunun p42/p44- ve p38-MAPK'lar arasındaki dengeyi p38-MAPK yönünde değiştirdiğini iddia etmekteyiz. Gerçekten, hipokampüste çalışılmamış olsa da, ventrikül miyosit kültürlerinde, p38-MAPK fosforilasyonunun hormonu tarafından aktive edildiği ve hipertrofiye neden olduğu da bildirilmiştir (39). Tarafımızdan yürütülen önceki çalışmalar, kronik tiroid hormon düzensizliğinde MAPK ailesi proteinlerin toplam ve aktif (fosforillenmiş) düzeylerinde anlamlı değişimler olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmalar, deneysel olarak oluşturulan hipotiroidizmin Erk1/2'nin toplam ve fosforillenmiş düzeyindeki azalma ve hipertiroidinin toplam p38 MAPK miktarındaki artma ile birlikte olduğuna işaret etmektedir. Böylece elektrofizyolojik bulguları tamamlar ve destekler nitelikte olmak üzere tiroid homonlarının MAPK yolağının 2 birimi arasındaki dengeyi korumakta önemli olabileceği düşünülebilir.

2.1.6. MAPK yolağı ve Amiloid metabolizma ilişkisi

Bir integral membran proteini olan amiloid öncül proteininin (APP) normal işleme sürecinin değişmesi AH'ndaki anahtar patolojinin oluşmasına aracılık etmektedir (40). APP, önce α -sekretaz tarafından sAPP ve bir C83-terminal fregmanına parçalanır. sAPP normal sinaptik sinyalleme, sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek, emosyonel durumlar ve nöronal yaşam ile ilişkilidir. Hastalık durumunda ise APP α - ve γ -sekretazlar tarafından A β 40/42 denen bir ekstrasellüler fregmana yıkılır. Bu proteinin birikmesi iyon kanallarının bloklanması, kalsiyum dengesinin bozulması, mitokondrial açıdan stres, bozulmuş enerji metabolizması, anormal glukoz regülasyonu ve sonunda nöron ölümü ile sonuçlanır.

AH, ilave olarak, nörofibriler tangle'ların varlığı ile de karakterlidir. Bu tangle'ların oluşumunda Tau proteininin hiperfosforilasyonu anahtar rol oynar. Tau kinazlar da denilen hücre içi bazı enzimlerin Tau fosforilasyonunu arttırması, bu proteinin mikrotübüllerden ayrılmasına ve bunun sonucunda da mikrotübül stabilizasyonunun bozulması ve Tau proteininin hücre içinde birikmesine neden olur. Tau proteininin hiperfosforilasyonuna neden olan kinazlar arasında glukojen sentez kinaz-3, cylin dependent kinaz 5 (41) ve p38-MAPK dahil olmak üzere (42) MAPK ailesi (43) kinazlar önemli görünmektedir. p38 MAPK'ın tau proteinini 85 serin ve threonin kalıtından fosforilleyebildiği gösterilmiştir (42).

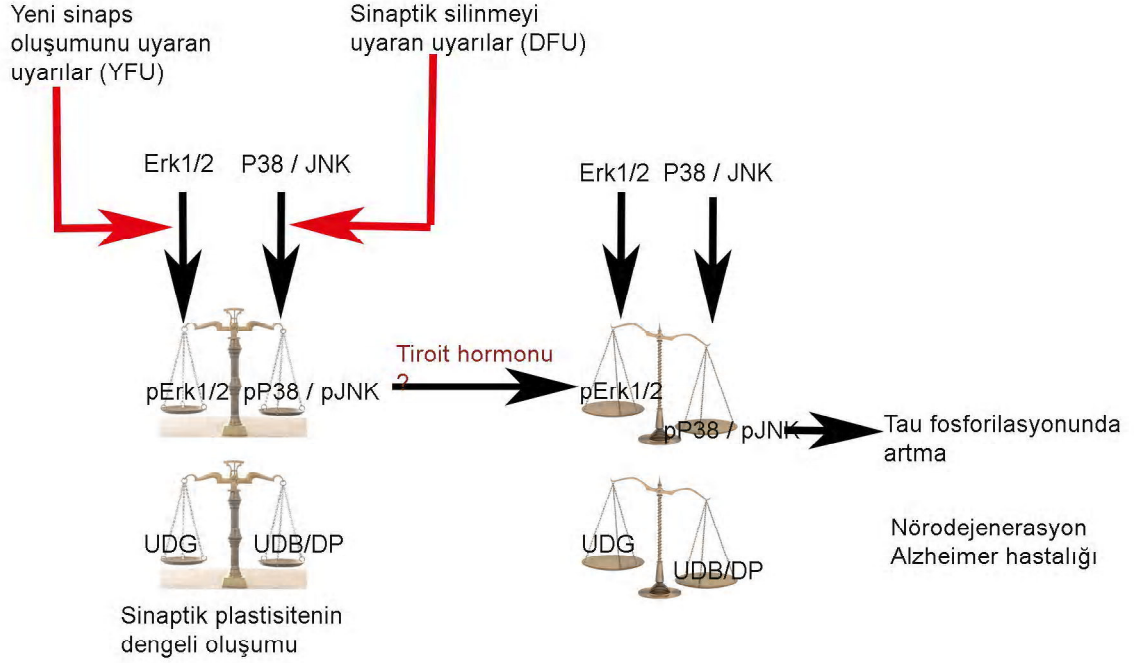
2.1.7. Alzheimer tipi demans ve tiroit hormon metabolizması

Genetik ve yaş ilişkili faktörleri AH ile ilişkilendiren özgül moleküler mekanizmalar üzerine bazı çalışmalar yapılsa da, birkaç klinik ve deneysel yeni çalışma tiroit hormonları ile artmış AH gelişme riski arasında bir ilişkinin olabileceğine işaret etmektedir (44-48). Bazı ötiroid AH'nda BOS'nda azalmış T3 ve artmış rT3 le karakterli MSS-özgü hipotiroidizm tanımlanmıştır (48). Down sendromlu hastalarda otoimmün tirodit sıklığı anlamlı düzeyde artmaktadır ve bu hastalarda görülen AH patolojisine ait göstergeler ile ilişkili bulunmuştur (47). Tiroit hormonunun APP gen anlatımının negatif bir regülatörü olduğunu gösteren çalışmalar ise bu hormonlar ile AH nöropatolojisi arasındaki direk ilişkiye işaret etmektedir (49-50). Gerek bizim önceki çalışmalarımızda gerekse diğer grupların yayınlanmış çalışmalarında bildirilen elektrofizyolojik bulguların (azalmış UDG ve stabilleşmiş UDB) Alzheimer modellerinde de gözlenmesi ilginçtir. Erir amiloid β oligomerlerinin UDG yanıtlarını güçlendirdiği ve sinaptik gerileme neden olduğu (51,52) ve UDG yanıtlarını azalttığı bildirilmiştir (53-57). Ayrıca tiroit hormonlarının amyloid β proteinin birikmesini veya amiloid prekürsör proçesinde değişiklikleri indüklediği de bulunmuştur (49,58-59). Ayrıca hipotiroidi durumunda tau mRNA ekspresyonunun değiştiği ve immatür ve matür tau transkriptleri arasındaki geçişin geciktiği de bildirilmiştir (60).

Bugün kabul edilen yaygın görüşe göre, öğrenme bazı sinaptik bağlantılarda UDG ve diğer bazılarında UDB ve DP benzeri etkinliğin sunucunda sinyalin uygun bir nöronal bağlantı üzerinden akarak başarılı bir davranışın sergilenmesi olarak tanımlanabilir. Üç önemli sinaptik etkinlik türü farklı hücre içi kinaz ve fosfotaz sistemlerini aktive ederler ve bu moleküllerin aktiviteleri arasındaki fizyolojik denge UDG/UDB-DP arasındaki dengenin ve normal öğrenme süreçlerinin oluşmasında önemli rol oynar. Aynı zamanda hücre içi kinaz ve fostatazların bir kısmı nörodejeneratif süreci de tetiklerler.

Önceki çalışmalarımızla birlikte, yukarıda özetlenen çalışmalar, tiroit hormonunun yüksek ve azalmış seviyelerinin, bilinen genomik etkilerinin yanında genomik olmayan bir yoldan da etkileyerek sinaptik plastisite formları arasındaki dengeyi etkileyebildiğine işaret eder. Tiroksin hormonunun lokal ve akut uygulandığı deneylerden elde edilen elektrofizyolojik bulgulardan beklenen, hormonun genomik olmayan bir mekanizma ile p38 MAPK aktivasyonuna neden olmasıdır. Kronik deney

modellerini uyguladığımız deney sonuçları bu beklentimizi destekler niteliktedir. p38 ve diğer MAPK'ların ayrıca tau fosfataz olması ilginçtir (Şekil 2.2.) .



Şekil. 2. 2. Normla sinaptik plastisitenin üç bileşeni, oluşumu sırasında MAPK yolağının dengeli aktivitesini gerektirir. Tiroid hormonu, plastisitenin gelişmesi sırasında, non genomik yoldan Tau fosfatazlar da denilen P38 ve/veya JNK'nın artmış aktivitesine neden olur. Bu da nöronlardaki nörodejeneratif değişiklikleri hızlandırır (61) .

2.2. METAPLASTİSİTE: SİNAPTİK PLASTİSİTENİN PLASTİSİTESİ

Sinaptik etkinliğin aktivite bağımlı modifikasyonu, beyinde bilginin depolanmasının temelidir. Bununla birlikte, kalıcı bir iz bırakabilen sinaptik aktivite, bunun tek yolu olmayabilir. Hipokampus CA1 alanındaki sinaptik uyarımın küçük patlamalarını da (30 Hz, 15 ms) göz önünde bulundurun. Böyle bir patlamanın kendisi, uyarılmış yanıtların ,hızla baseline 'a inen ,geçici ve kısa süreli potansiyasyonuna (STP) neden olur(62) . Bununla birlikte,bu görünüşte zararsız aktivitenin uzun süren etkileri,daha sonraki sinaptik plastisite indüklemeye girişimlerinde belirgin hale gelir. Bu uzun süreli etkiler UDG'nin inhibisyonunu ve UDB'deki kolaylaşmayı içerir.(LTP;Fig.1)(63). Benzer örnekler çeşitli sinir sistemlerinde bulunabilir; bunların tümü önceki sinaptik aktiviteyle, bazen dramatik olarak, sinaptik plastisitenin modüle edilebildiğine işaret eder. Sinaptik plastisitenin , plastisitesine biz metaplastisite diyoruz.Metabiliz ve metaanaliz terimlerinde aynı metaplastisite anlamına karşılık gelmektedir.Meta kelimesi Yunanca'dan üst seviyeyi anlatmakta kullanılır. Metaplastisite sinaptik plastisitenin gelişme yolundaki değişim ve dönüşümü ifade eder.

Metaplastitenin, sinapsların modifikasyonunu nasıl düzenlendiği ve beyindeki sinapslar tarafından bilginin nasıl depolandığı konusunda yeni bakış açıları sağlayabileceğini biliyoruz. En belirgin metaplastisite, sinaptik etkinlikte eşzamanlı değişiklikler olmaksızın ortaya çıktığı zaman görülür ancak, kural olarak metaplastisite ve sinaptik modifikasyonlar, aynı sinaptik aktivite ile eş zamanlı indüklenebilir.

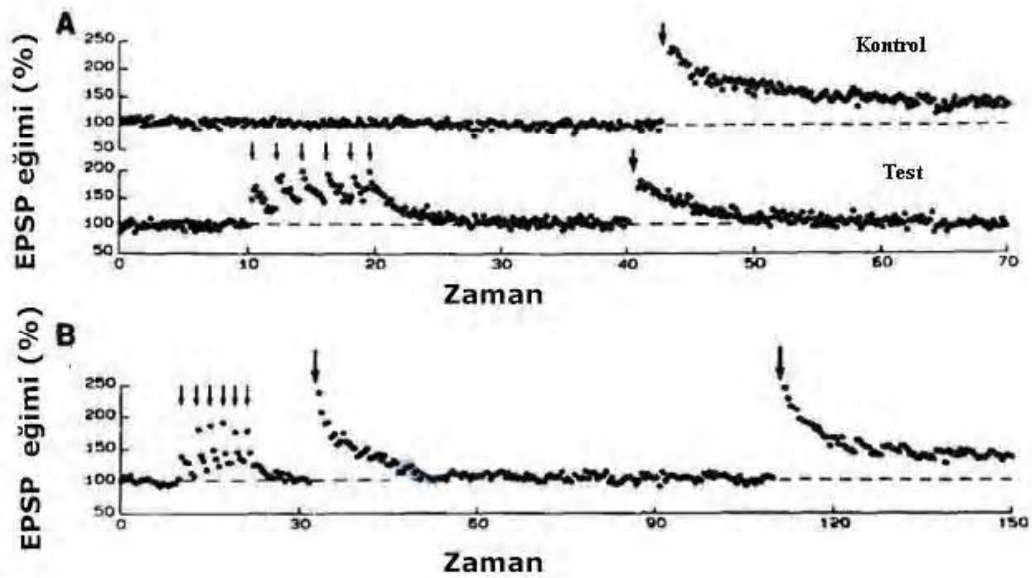
2.2.1. UDG'nin metaplastisitesi

Coan ve arkadaşları, hipokampal dilimlerin Mg^{2+} içermeyen bir ortamda yıkandığı zaman CA1 bölgesinde UDG 'nin üretilmediğini buldular (64). Bu etki o sırada paradoksal olarak kabul edildi, çünkü onların beklentisi, Mg^{2+} 'nin ekstraselüler çözeltiden alınmasının NMDA kanallarının iletkenliğini artırarak UDG indüksiyonunu teşvik etmesi beklentisiydi. Bunun yerine, NMDA reseptörlerinin başlangıç testi uyarıları ile aktivasyonu, daha sonra UDG indüksiyonunu tamamen inhibe etti. Yeni yapılan çalışmalar da, CA1 bölgesindeki bu etkiyi doğruladı. Huang ve arkadaşlarının yaptığı deneylerde, Schaffer collateral yoluna önceden verilen zayıf tetanik uyarımın daha sonra güçlü tetanik uyarımla tetiklenen UDG 'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki, 30 dakika ile 1 saat arasında spesifik input uyarısıyla yapılmıştır (65). Zayıf tetanik uyarım sırasında NMDA antagonisti aminophosphopentanoate (APS)'nin varlığında ve zayıf tetanik uyarım yerine kesitlere iyontoforetik olarak NMDA uygulandığında normal UDG'nin oluşması, UDG deki bu inhibisyonun NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu olduğunu düşündürmektedir (66).

Benzer sonuçlar, daha önce sinaptik aktivitenin yüksek frekanslı uyarılma ile sonraki UDG'nin indüksiyonunu inhibe edebildiğini gösterdiği çeşitli gruplar tarafından bildirilmiştir. Birlikte alındıklarında, veriler CA1 bölgesinde NMDA reseptörlerinin düşük seviyeli aktivasyonunun, sonraki UDG indüksiyonunu inhibe eden gizli bir sinaptik değişikliğe (metaplastisite) neden olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu deneylerde UDG'nin inhibisyonu kesin değildir, çünkü daha güçlü tetanik uyarı ile aşılabılır (65). Böylece, daha önceki uyarılma, plastisite bloklaması yerine, UDG için uyarı eşiğini artırdığı görülmektedir.

Buna benzer bir durumda, CA1 bölgesinde, dentat girusda 5 Hz uyarımın kısa süreli uygulanması (uyarılmış sinaptik tepkilerde kalıcı değişiklikler üretmeyen) güçlü tetanik uyarı ile indüklenen UDG'yi inhibe eder (67). Bununla birlikte, aynı 5 Hz'lik "başlatma" uyarımı, şaşırtıcı bir şekilde, daha az süre uygulamada bir eşik değerli

tetanik uyarılma yapıldığında UDG'yi kolaylaştırabilir (68). Önce başlatma uyarımı (priming stimulation) tüm UDG indüksiyon fonksiyonunu sola kaydırır, bu nedenle UDG nin zayıf uyarılma olasılığı, güçlü uyarı ile oluşturulmasına karşı daha yüksek bir olasılıktır. Bu verilerin karmaşıklığı, önceki etkinliğin UDG indüksiyonu üzerindeki etkilerini tam olarak karakterize etmek için çok çeşitli tetanizasyon protokollerini test etme ihtiyacını vurgulamaktadır.



Şekil. 2. 3.Hipokompusun CA1 bölgesindeki önceki uzun dönemli güçlenme (UDG) üzerindeki etkisi. (A) Popülasyondan eksitator postsinaptik potansiyeli (EPSP) kaydedildi ve dönüşümlü olarak iki ayrı yol ile (kontrol ve test) uyarıldı (68).

Küçük aşağı oklarla gösterilen zamanlarda, zayıf tetani (30 Hz, 0.15 s) test patwey (yoluna) verildi. Bu uyarılma, sinaptik etkinlikte kalıcı bir değişiklik oluşturmada da, 20 dakika sonra iletilen güçlü bir tetanikle UDG'nin indüksiyonunu inhibe etti (büyük aşağı okla gösterildi). Kontrol yolundaki UDG'nin etkisi yoktu. (B) Önceki stimülasyondan kaynaklanan UDG inhibisyonu geçicidir ve yaklaşık bir saatten fazla sürmez (68).

2.2.2. UDB metaplastisitesi

Christie ve İbrahim,yüksek frekanslı uyarım ile medial perforant yol uyarıldığında, bununla aynı fazda olmayacak şekilde, düşük frekanslı uyarım ile fazın dışına lateral perforant yolda uyarıldığında , meydana gelen bağlantılı UDB olarak adlandırılan bir

homosinaptik UDB formunu tarif etmiştir (69). Bağlantılı UDB, önceden 5 Hz'lik priming stimülasyonun lateral perforant yola verilmesi durumunda ortaya çıkar, halbuki bağlantılı olmayan UDB, ise priming stimülasyonun olmadan gözlemlenmez. Şimdiye kadar açıklanan diğer metaplastite sonuçlarına uygun olarak, priming etkisi, priming stimülasyon sırasında spesifik input uyarısı verildiğinde, ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sırasında bulundu. Bu durumda en az 2 saat devam ettiği gösterildiğinden, priming etkinin olağan olmadığı düşünülebilir. Önceki sinaptik uyarım, CA1 bölgesinin düşük frekanslı uyarımı ile de indüklenen UDB'yı artırabilir. Dolayısıyla, bazı araştırmacılar, sinaptik etkillilikte kalıcı değişikliklere neden olmayan tetanik uyarımın, takibeden homosinaptik UDB'nın indüksiyonunu kolaylaştırabildiğini bildirmiştir (70).

Yukarıdaki verileri özetlersek, NMDA reseptörlerinin önceki aktivasyonu, UDG'nin oluşumundan bağımsız olarak, takibeden aktiviteyle indüklenen UDG'nin azalmasına ve UDB'nin artmasına yol açar.(table 1) Her ne kadar glutamat reseptörlerinin aktivasyonun ilgili olabileceği düşünülse de, UDG kolaylaşmasının farmakolojisinin açıklanmasını gerektirir.

2.2.3. Metaplastik mekanizmalar

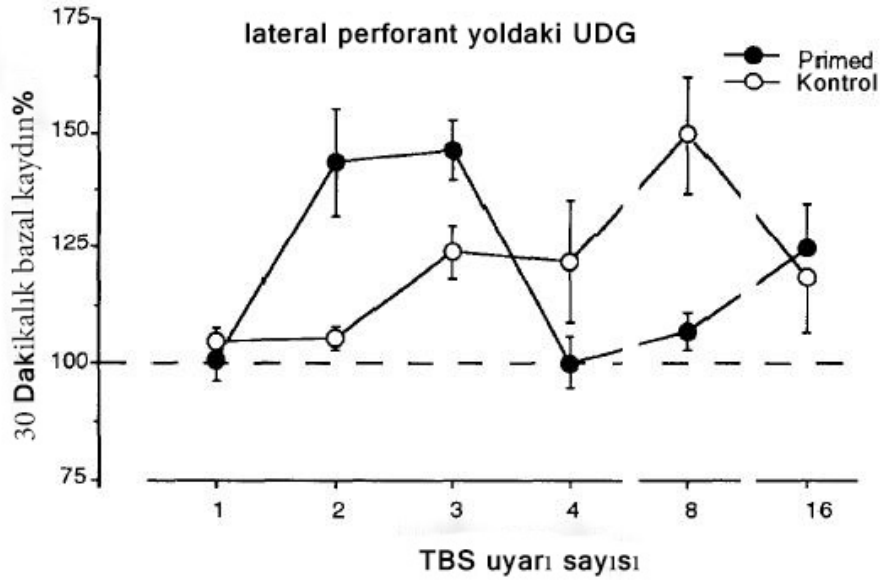
Daha önce konuştuğumuz ,sinaptik plastisite formlarının çoğu NMDA reseptör aktivasyonuna ve hücre içi Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) yükselmesine bağlıdır. NMDA reseptör aktivasyonunun modülasyonu veya Ca^{2+} girişine biyokimyasal cevap olarak, metaplastisite expirasyonu olur. Böylece, metaplastisitenin oluşmasını iki geniş kategoriye ayırabiliriz:

1-Postsinaptik $[Ca^{2+}]_i$ yükselişini düzenleyen süreçler

2- $[Ca^{2+}]_i$ artışı ile aktive olan mekanizmalar

a. Ca^{2+} girişinin düzenlenmesiyle metaplastisite

Sinaptik uyarımı takiben, postsinaptik $[Ca^{2+}]_i$ yükselişi, düzenlenebilecek bir takım faktörlere bağlıdır. Çoğu Ca^{2+} akışı voltaj bağımlı olduğundan, güçlü bir düzenleme yeri, inhibisyon sinapslarının bir araya getirilmesinin etkililiğidir. Yüksek frekanslı stimülasyon (YFU) sırasında GABA salınımının otomatik inhibisyonunun, güçlü depolarizasyona ve dolayısıyla daha büyük NMDA yanıtlarına izin vererek UDG oluşumuna yardımcı olduğu iyi bilinmektedir.(71) İnhibisyonun daha uzun süren modifikasyonları metaplastisiteye katkıda bulunabilir.



Şekil. 2. 4. Primer stimülasyonun uzun dönemli güçlenme (UDG) indüksiyonu üzerine olan etkisi. Pentobarbital-anestezi altındaki sıçanlarda dentat girusa perforan yolak ile gelen primer stimülasyon (5 Hz'de 80 puls) ardından 10 dakika sonra UDG indüksiyonu oluşturulmuştur. Kontrol yolu için bir indüksiyon fonksiyonu oluşturulmuş; üç teta *burst* stimülasyonunda (TBS) UDG eşik değeri göstermiştir ama, sekiz uyarı sonrası maksimum bir UDG seviyesine ulaşmıştır. 16 uyarı verildiğinde UDG çok daha az üretilmiş, önceden ne zaman bir priming stimülasyon verilirse, eşik değeri ve tepe seviyesi UDG'yi üretmek için gerekli olan TBS uyarılarının sayısı önemli ölçüde azalmıştır. Ek uyarıların neden olduğu UDG'nin azalması da sola kaydırmıştır. 'Priming uyarma' kendiliğinden sinaptik etkinliği etkilememiştir. Veri noktaları, başlangıç değerlerinin bir yüzdesi olarak ortalama değerlerini $\pm sem$ temsil etmektedir. (71)

Tablo 1: Metaplastisitenin örnekleri (71)

Önceki aktivitenin sinaptik güç üzerine etkisi	Önceki aktivite kalıbı	Önceki aktivitenin sinaptik plastsite üzerine etkisi	Beyin bölgesi
sabit	5X 100Hz, 1s+AP5	Artan UDG	CA1
	1X ACPD 20µM, 10 min	Artan UDG	CA1
	8X 5 Hz, 2S	Artan UDG	DG
	6X 30 Hz, 150ms	Azalan UDG	CA1
	1X 5 Hz, 3 min	Azalan UDG	CA1
	1X 1 Hz, 8.3-16.5 min	Azalan UDG	CA1
	8X 5 Hz, 2 s	Azalan UDG	DG
UDG	4X 30 Hz, 330 ms	Artan UDB	CA1
	8X 5 Hz, 2 s	Artan UDB	CA1
	2X 100 Hz, 1 s	Artan UDB	CA1
	8X 5 Hz, 2 s	Artan UDB	DG
	3X 100 Hz, 1 s	Azalan UDG	CA1
	6X 200 Hz, 75 ms	Azalan UDG	DG
	180X 500 Hz, 10 ms	Azalan UDG	MG
	180X 500 Hz, 10 ms	Artan UDB	MC
	4X 100 Hz, 500 ms	Artan UDB	CA1
	1X 100 Hz, 1 ms	Artan UDB	CA1
	2X 100 Hz, 1 ms	Artan UDB	CA1
	10X 100 Hz, 40 ms	Artan UDB	CA1
	80X 100 Hz, 50 ms	Artan UDB	DG

Örneğin, inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSP'ler) UDG'si, yakın zamanda yapılan çalışmalarda, Görme korteksinde bulunduğu ispatlanmıştır. Bunun ardından eksitator sinaptik transmisyonun UDG'nin indüksiyonunu şiddetli şekilde sınırlaması beklenmelidir. Hipokampusta ,inhibisyonun azalmasından sonra UDG yapılarak ters etkisi ispatlandı (72). Benzer şekilde, K^+ kanallarının uzun süreli düzenlenmesi,

postsinaptik uyarılabilirliği modüle ederek, NMDA reseptör fonksiyonunu dolaylı olarak etkileyebilir. (73)

Diğer varsayılan regülatör yerler ,NMDA reseptörlerinin kendilerini ve onları aktive etmesinden kaynaklanan postsinaptik Ca^{2+} dinamiklerini kapsar.(74) Perforant yolun uyarılması, dentat gyrusda calbindin-D28K (yüksek afiniteli Ca^{2+} bağlayıcı protein olan) sentezinde önemli bir artışa neden olabilir.(75) Modelleme çalışmaları, Ca^{2+} tamponlamada veya dendritic spines'da yapısal değişikliklerdeki aktiviteye bağlı değişikliklerin bile, Ca^{2+} difüzyonunu fizyolojik açıdan anlamlı olacak şekilde değiştirebildiğini göstermektedir (74). Sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde Ca^{2+} tamponlayıcı proteinlerin rolü, calbindin-D28K'yi ifade eden transfekte kültürle hipokampal piramidal hücrelerde, post tetanik potansiyasyonun belirgin şekilde azaltıldığı son çalışmalarda teyit edildi (76). UDG ve UDB'nın benzer şekilde etkilenip etkilenmediği daha çalışılacaktır.

Sonunda, önceki uyarılma, endoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} kanallarını veya pompaları modüle ederek, afferent uyarıya yanıt olarak Ca^{2+} 'nin depolanmasını veya salınmasını değiştirebilir. Tetanizasyonlar NMDA yanıtlarını çoğaltarak artırıyor ve aynı zamanda, NMDA aracılı olmaksızın UDG'sini üretmesine dair önemli kanıtlar vardır (77). Tersine, UDB üreten düşük frekanslı stimülasyon sonrasında NMDA reseptör aracılı yanıtların bir depresyonu gözlemlenmiştir (78). NMDA-reseptör işlevindeki bu değişiklikler daha sonra başka sinaptik plastisiteyi indüklemeye kabiliyetinde değişiklikler olacağı anlamına gelmektedir, ancak bu daha açıkça araştırılmamıştır. Açıkçası, NMDA reseptör fonksiyonu metaplastisite mekanizmalarının çalışılması için birincil hedef olmalıdır.

b.Biyokimyasal işlemlerin düzenlenmesiyle metaplastisite

Ca^{2+} daki bir yükseltmeyi takiben ,hücre içi sinyalizasyon bileşenlerin düzenlenmesi için birçok olasılık vardır, 1-Hücre içi Ca^{2+} seviyelerinin , protein kinazlar ve fosfataz ağı aktivitesini sinaptik modifikasyonlarla etkilendiğine inanılmaktadır ve bu enzimlerin aktivitesi veya miktarı , sinaps öncesi veya hücresel aktivasyon ile düzenlenebilir (79). Örneğin, CA1 bölgesinde UDG'nin oluşması için Ca^{2+} kalmodulin kinaz II'nin (CaMK II) aktivasyonu gerekli görünmektedir (80). Fonksiyonel CaMK II'nin aktiviteye bağımlı düzenlenmesi, üç düzeyde gerçekleşir: (1) gen ifadesi; (2) kalmodulin bulunması (3) enzimin transkripsiyon sonrası modifikasyonu(81).

Metaplastisite bu değişikliklerin herhangi biri veya tamamıyla açıklanabilir. CaMK II'deki, otofosforilasyon etkisini taklit eden ve kinazı daha az Ca^{2+} bağımlı hale getiren bir nokta mutasyonunun hem UDG indüksiyonu için eğiği yükseltme hemde düşük frekanslı uyarılmadan sonra UDB'yi daha olası hale getirmeyi saptadığı ,Mayford ve arkadaşları tarafından belirtilmiştirt (82).

Metabotropik glutamat (mGlu) reseptörlerinin yanı sıra NMDA reseptörlerinin de içerisinde, metaplastisite fenomenin bulunduğuna inanılıyor ,çünkü son zamanlarda mGlu reseptör aktivasyonunun uzun süren birtakım etkileri gözlemlenmiştir. Seçilmiş bir agonist aminosiklopentan ($1s, 3R$) dikarboksilatın (ACPD) kısa bir uygulanması, doğrudan farmakolojik olarak izole NMDA reseptör aracılı eksitatör postnaptik akımların (EPSC'ler) (51) (>30 dk) artışına neden olabilir ve GABA aracılı IPSP'lerin uzun süren depresyonunu indükleyebilir,ki bu durum dolaylı olarak NMDA reseptör yanıtlarının artması demektir(83). Alan EPSP'lerinin klasik kayıtları kullanıldığından beri nispeten 'suskun' olabildikleri, ancak NMDA reseptörüne bağımlı sinaptik plastisitenin indüksiyonunu derinden etkilemesi gerektiği için, bunlar metaplastisite için aday mekanizmaları oldukları için ilerde umut verici olabilirler. Bu tahminle uyumlu olarak, ACPD uygulamasının, UDG indüksiyon mekanizmalarının kalıcı bir şekilde arttırılmasına neden olabileceğine dair kanıtlar vardır, bununla birlikte biyokimyasal mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmaktadır (84). Sinaptik plastisiteyi düzenlemek için kolinerjik muskarinik reseptör aktivasyonu gibi diğer sinyal yollarının mGlu reseptör aktivasyonu ile sinerjik olarak çalışması mümkündür (68).

2.2.4.Metaplastisitenin hipokampal fonksiyondaki anlamı

Yukarıda incelenen veriler, sinaptik plastisite eğikleri, sinaptik bağlantıların statik özelliklerine göre değildir, bunun yerine, sinaptik aktivitenin yakın geçmişine göre dinamik olarak değişir, (yani sinapslar metaplastik). Açıkçası, böyle bir metaplastisiteye oluşturmak için, belirli bir şartlandırma uyarımı modeli tarafından indüklenen sinaptik plastisitenin derecesi veya yönünün, dokunun daha önceki uyarılma öyküsü bilinmediği sürece tahmin edilemeyebilir.

a.Sinaptik plastisite indüksiyonu üzerine UDG nin etkisi

Yukarıda belirtilen örneklerde, metaplastisite indüksiyonuna,oluşumuna odaklandık burada sinaptik etkinliğin eşzamanlı modifikasyonlarının indüksiyondan kolaylıkla ayırt edilebileceği düşünölmektedir. Ancak, her ikisi de NMDA reseptör aktivasyonu

tarafından tetiklenebileceğinden, iki aktiviteye bağlı proseslerin aynı anda indükleneneğini varsaymak mantıklıdır. Eğer doğruysa, sonuçlardan bazıları ne olabilir? UDG'nin tetiklediği tetanik uyarımın, ilave UDG indüksiyonunu inhibe etmesi gerektiği, tahmin edilebilir. Bununla birlikte, bu durum tetanizasyonların, başka UDG'nin oluşmadığı duruma kadar art arda verildiği durumlarda, UDG'nin doymuşluğu olarak adlandırılır. Bu fenomen, UDG ekspresyon mekanizmalarının doymuşluğunu (klasik olarak) temsil ediyor mu veya metaplastisite oluşumundan (örneğin, NMDA'nın azalmasıyla daha fazla UDG oluşumunu engelliyor) sorumlu mudur? Frey ve diğerleri son çalışmalarda UDG'yi "doyurarak" ve daha sonra doymuş seviyenin üzerinde saatler sonra uyararak başka UDG'nin oluşup oluşmayacağını araştırarak bu soruna değinmişlerdir (85). UDG'nin sonunda oluştuğu bulunmuş, muhtemelen UDG indüksiyonunu inhibe eden metaplastisite prosesleri zamanla bozulmuştur (65).

Başka bir tahmin ise, UDG indüksiyonunun, daha sonraki UDG indüksiyonunu kolaylaştırması gerektiğidir. Nitekim, hippocampal CA1 piramidal hücrelerde (70) olduğu kadar, altınbalığı Mauthner hücresinde' (goldfish) (86) de, sinaptik depresyon, UDG'nin önceden indüklenmesinden sonra daha kesin şekilde gelişir. Güçlü bir tetaninin UDG üretme yanı sıra , sonrasında UDG'nin indüksiyonunu kolaylaştıran metaplastisiteye neden olduğu varsayılarak verilerin değerlendirilmesi daha anlam kazanır . Dolayısıyla, depotensiyasyon olgusu (düşük frekanslı stimülasyon potansiyelize sinaps popülasyonuna ulaşıldığında ortaya çıkan) , priming UDG olarak kabul edilebilir.

Metaplastisite ve sinaptik plastisite eşzamanlı olarak ortaya çıkarsa bunun, UDG ve UDB indüksiyonu sırasında meydana gelen olayların yorumlanması için ne gibi etkileri olabilir? Dentat gyrusda; zayıf uyarım ile UDG indüksiyonu, daha önce primer stimülasyon ile kolaylaştırılmıştır (68). Belki de benzer bir kolaylaşma sıklıkla sinaptik plastisite oluşturmak için kullanılan uzun veya tekrarlanan uyarı protokollerinden herhangi biri ile oluşturmaktadır.

Öyle ki bir uyarılma dizisinin başlangıcında ortaya çıkan uyarılar, aynı sıra içindeki daha sonraki uyarılar tarafından plastisitenin indüksiyonuna neden olur. Deneylerde metaplastisitenin dakikalar boyunca gelişebileceği gösterilmiştir (68).

b.Sinaptik plastisitenin biyokimyasal bağıntıları

Sinaptik plastisite alanında dikkat çeken durum, UDG veya UDB indüksiyonunun biyokimyasal ve moleküler korelasyonlarının belirlenmesidir. Gen ekspresyonu, protein sentezi, hücre dışı protein salınımı, protein fosforilasyonu, kinaz aktivitesi, reseptör bağlanması ve sinaptik yapıdaki değişiklikler ile korelasyonlar yapılmıştır.

Yukarıda incelenen veriler, önceki sinaptik aktivasyonun, arkadaki sinaptik plastisite indüksiyonunu etkileyen kalıcı bir iz bırakabileceğini göstermektedir. Sinaptik plastisite için olduğu gibi, birçok farklı mekanizma muhtemelen metaplastisiteye katkıda bulunur. Nitekim, NMDA-reseptör aktivasyonu ve postsinaptik (Ca^{2+}) artışı gibi iki fenomen arasında örtüşen birçok indüksiyon mekanizması olabilir. Dolayısıyla, sinirsel aktiviteyle harekete geçen herhangi bir biyokimyasal süreç, hem sinaptik plastisite, hem metaplastite veya hiçbirinde rol oynayamaz ve bu olasılıklar arasında ayırım yapmak zorunluluğu vardır. Öte yandan, metaplastisite olayının tanınması, eski verilerin yeni yorumlanmasına neden olabilir, nörobiyolojideki kilit soruların birine yeni anlayışlar sağlar: buda sinir sisteminde bilgiler nasıl saklanırım cevabı olacaktır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.DENEY HAYVANLARI ve GRUPLANDIRMA

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenen TYL-2015-6282 nolu proje kapsamında ve Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun (HAYDEK) 12.03.2014 tarih ve 14/037 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için etik ilkelere özen gösterildi.

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) üretilen *Wistar albino* cinsi 42 adet 200-250 gr ağırlığında 60 günlük erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Sıçanlar; Kontrol (K, n=14), T₃ infüze edilmiş (T₃, n=14) ve T₄ infüze edilmiş (T₄, n=14) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

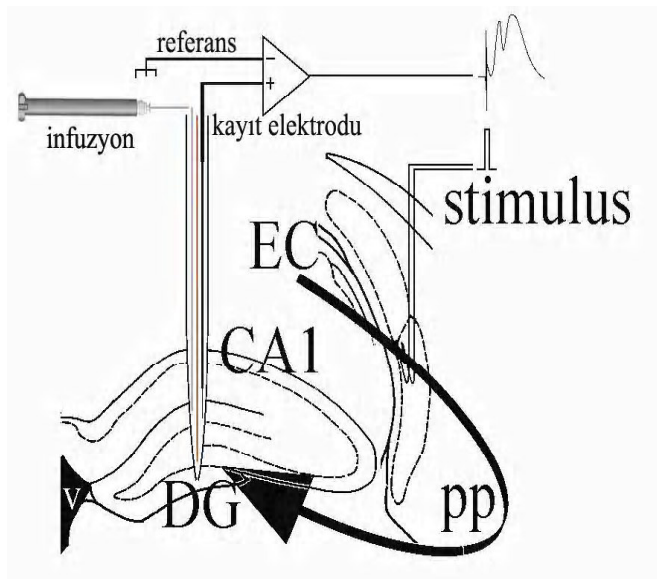
3.2.CERRAHİ İŞLEMLER

Hipokampus dokusuna belirlenen miktarda T₃,T₄ tiroid hormonlarını infüze etmek, elektrofizyolojik kayıtlama yapabilmek için sıçanlar anestezi edilip stereotaksik çatıya yerleştirildi. Anestezinin sağlanması için her hayvana 1,2g/Kg intraperitoneal olarak ürethan enjeksiyonu yapıldı. Stereotaksik çatıya (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) sıçanlar kulak ve ağız çubukları vasıtasıyla kafalarından sabitlendi, kafa kılı derisi ve altı dokuları prensiplere uygun olarak orta hat kesisi ile açıldı. Bu işlem, stereotaksik çatı (David Kopf Instruments, Tujunga, CA) üzerinde yapıldı. Kılı deri retrakte edildi, sağ hemisfer üzerindeki kemik yapı temizlendi ve kanamadan arındırıldı. Daha sonra lambda ve bregmanın aynı düzlemde olmaları “düzlem ayarlama çubuğu” vasıtasıyla sağlandı. Paxinos and Watson (1998) sıçan beyin atlası kullanılarak, bregma referans noktası alınıp uygun koordinatlara, uyarı ve kayıt-infüzyon elektrotları ile girildi.

3.3.ELEKTROFİZYOLOJİ

3.3.1.Tiroksin İnfüzyonu, Uyarı ve Kayıt

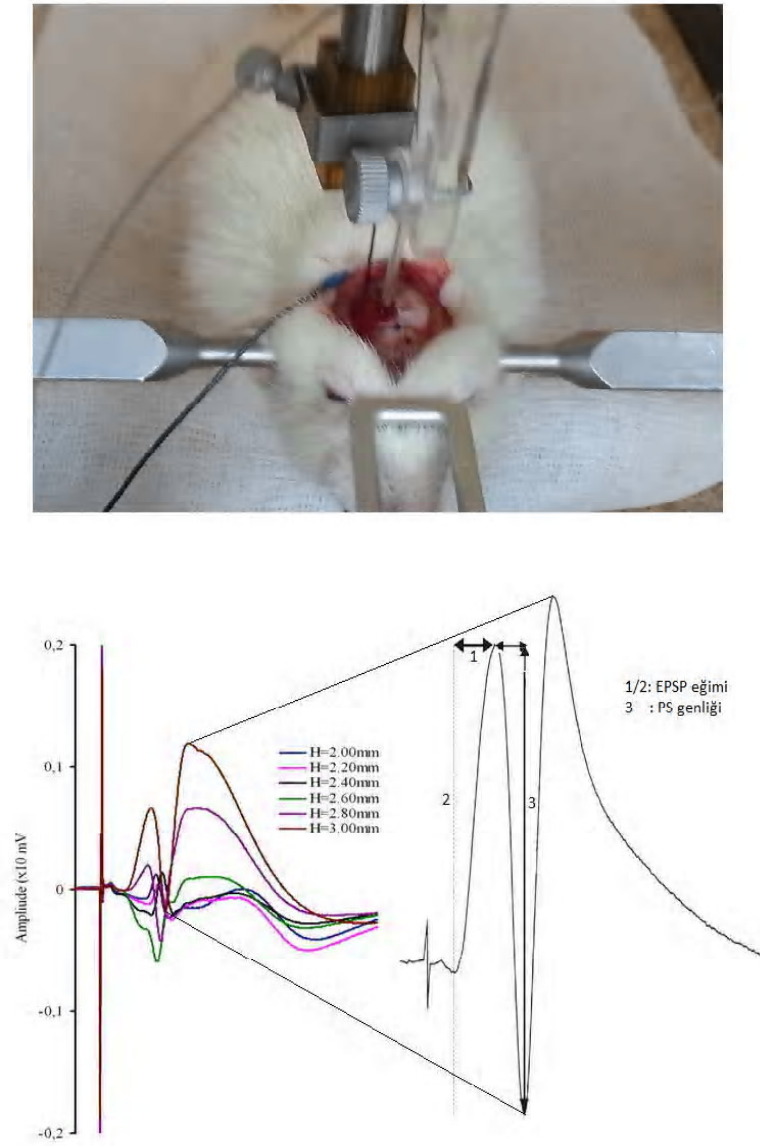
Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan sağ kranyotomiden sonra bir bipolar elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 μ m çaplı, ucu dışında izole edilmiş) vasıtasıyla medyal perforan yol (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2) uyarıldı. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlandı. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan çift kanallı borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, SutterInstrumentCo, USA) ile hazırlanan çift kanallı bir 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) girildi. Kanallardan biri 3M NaCl ile dolduruldu ve cam elektrottan eksitator postsinaptik alan potansiyelleri kaydedildi. T₄ grubunun mikropipet 2.kanalına 100 nanomol T₄,dolduruldu, diğer grubun ikinci kanalına ise 100 pikomol T₃ (Sigma, CAS:51-48-9) T₃ dolduruldu ve bir Hamilton enjektörü yardımıyla 15 dakika dentat girusun granül hücre tabakasına infüze edildi. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına yerleştirildi ve referans elektrot olarak kullanıldı. 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 yükselteci (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı (Şekil.3.1)



Şekil 3.1. Elektrofizyoloji deneylerinin şematik kurgusu.

3.3.2. Tipik Elektriksel 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 indirildi. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırılarak en büyük cevap elde edildi. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,5 mm kayıt elektrodu için 3 mm idi. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında, kaydedilen görüntü ve örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite Şekil 3.2’de görülmektedir.



Şekil 3.2. Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite kaydı

3.3.3. Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü “Scope” yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapıldı. A/D çevirici (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla tek fazlı 10 V 0,175-ms süreli palslar oluşturuldu ve uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanıldı. Kaydedilen biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltildi. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırıldı.

3.3.4. Girdi-Çıktı Eğrileri ‘Input-Output (I/O) Curve ‘

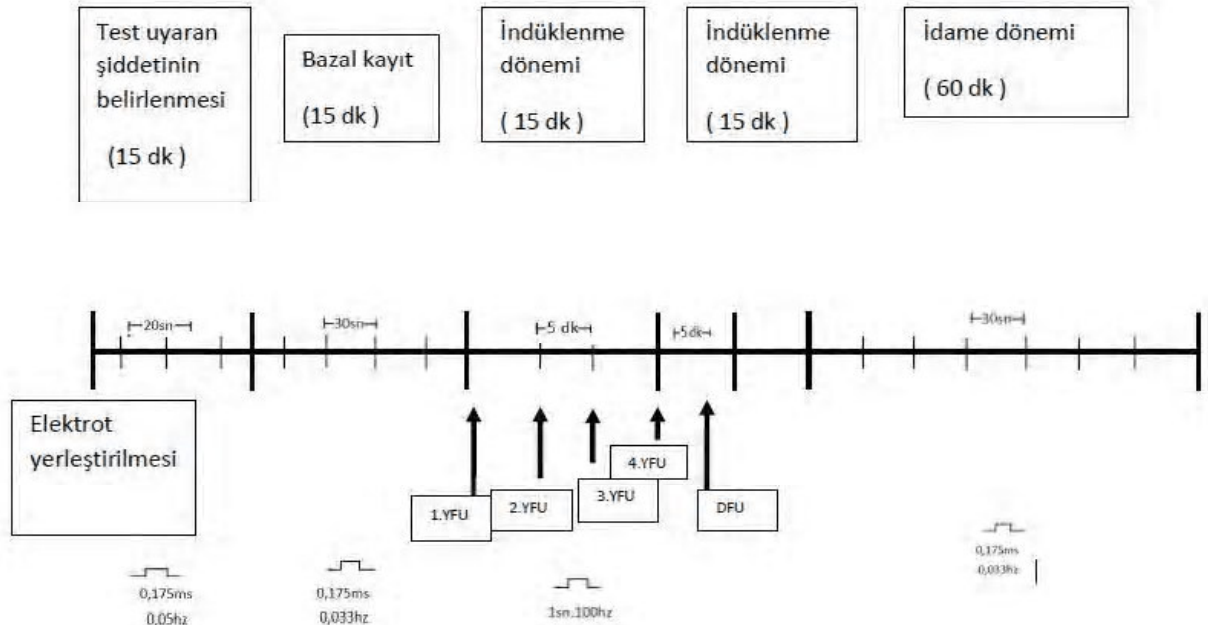
Elektrotların yerleştirilmesinden 15 dakika sonra 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek I/O eğrileri elde edildi. Bu sırada akım şiddeti 0,1 mA’dan 1,5 mA’e kadar 0,2 mA adımlarla artırıldı. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendi. En yüksek PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyaran şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı.

3.3.5. Uyarı Çifti Kolaylaşması

Uyarı çifti kolaylaşması, 30 sn arayla perforan yola 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 500 ve 1000 ms ara ile verilen uyarı çiftlerine karşı oluşan uyarılmış cevap alınarak ölçüldü. PS genliklerinin oranı (ikinci PS genliği/birinci PS genliği x 100, uyarı çifti indeksi) hesaplandı.

3.3.6. Depotansiyasyon Kaydı

Kayıt bölgesi yukarda açıklandığı gibi bulunduktan sonra sinyalin dengeye ulaşması beklendi. Bu işlem 15 dakika boyunca yapıldı ve bu sürede dentat girus nöronları, 0.033 Hz frekansında elektrik uyarımla (0.5mA, 0.175 μ s süreli) uyarıldı. Daha sonra, 0-15nci dakikalar arasında yüksek frekanslı uyarım kalıbı (YFU) kullanılarak (100 Hz, 1 sn, 4 kez) uzun dönemli güçlenme tetiklendi ve 20-22nci dakikalar arasında düşük frekanslı uyarım kalıbı (DFU) kullanılarak (5 Hz, 600 puls) depotansiyasyon yanıtları indüklendi. Tiroid hormonlarının infüzyonu bazı deneylerde DP indüksiyonundan önceki 5 dakika yada 55-60 ncı dakikalar arasında uygulandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Depotanizasyon kaydı deney protokolü şeması

3.4.VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK

EPSP dalgasının eğimi, dalga başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80 arasında hesaplandı. PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yönlü dalga arasındaki farktan hesaplandı. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinden oluşan ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; YFU ve DFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yüzdesi cinsinden hesaplandı. UDG'nin indüksiyonu için YFU'dan sonraki 10 dk süresince oluşan eğim ve genliklerin; idame dönemi için ise son 10 dakikalık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. UDB'nin indüksiyonu için DFU'dan sonraki 10 dakikada oluşan eğim ve genliklerin; idame dönemi için ise son 10 dakikalık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında Mann-Whitney U testi, unpairedStudent t-testi ve Tek Yönlü ANOVA testi kullanıldı.

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 kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak seçildi.

4. BULGULAR

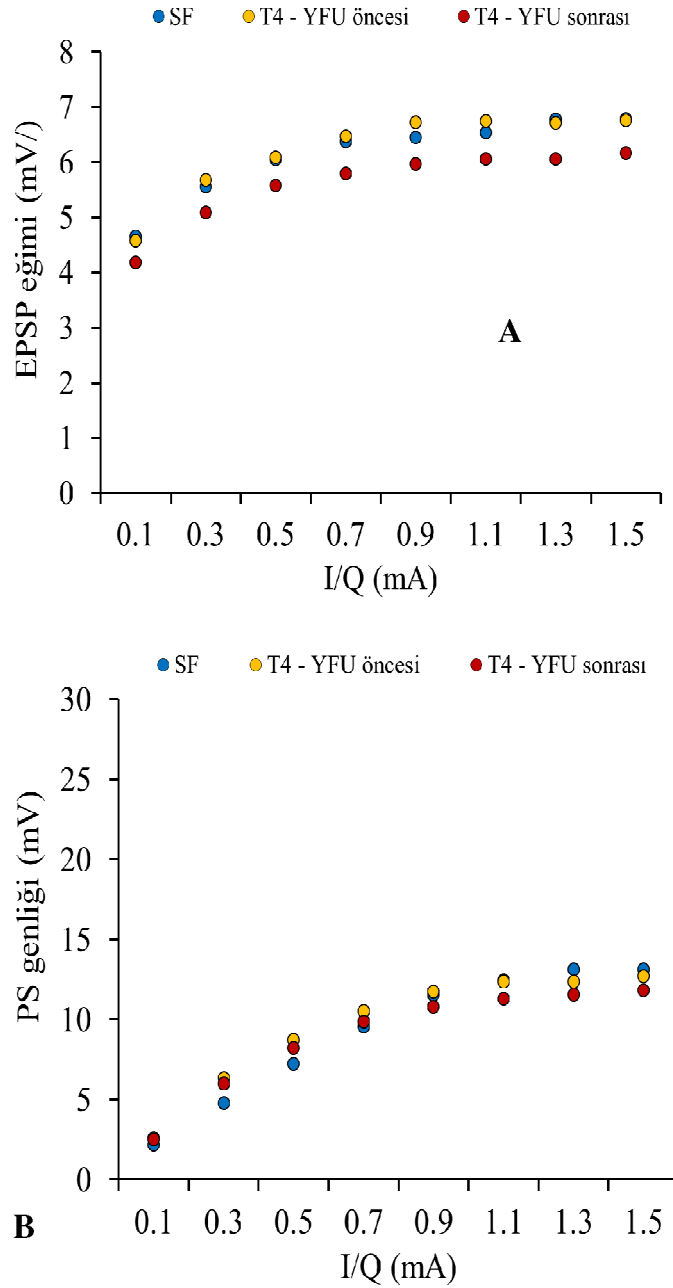
4.1. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME VE UZUN DÖNEMLİ BASKILANMA KAYID BULGULARI

4.1.1. T4 infüzyonunda Input-output eğrisi

İntra-hipokampal T4 infüzyonunun, sinaptik (eksitator post-sinaptik potentifikasyon, EPSP) ve sinaptik olmayan (popölasyon spike, PS) komponentlerin deponsiyasyonu üzerindeki etkisi.

Depotansiyasyon, Perforant yol - dentat girus sinapslarının yüksek frekans uyarımını (YFU, 100 Hz, 1 sn, 5 dakika aralıklarla 4 kez) takiben verilen düşük frekanslı uyarımla (DFU, 1 Hz, 900 puls) gerçekleştirildi.

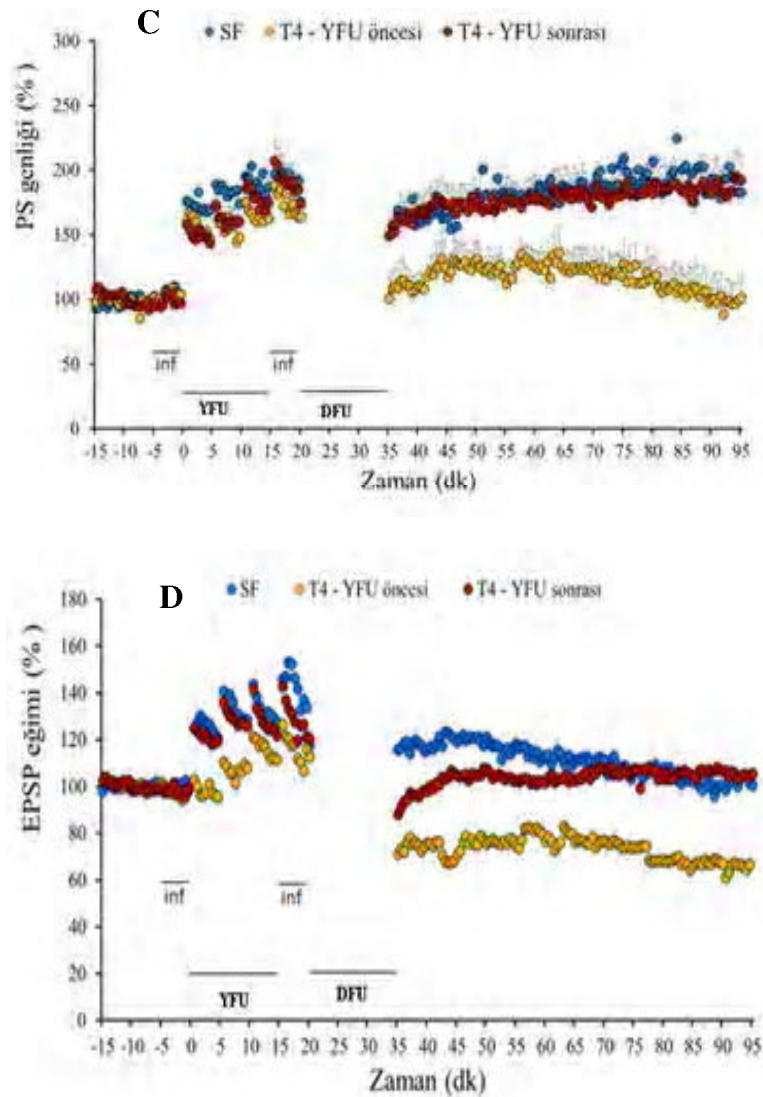
Sinaptik depresyon öncesinde; artan uyarı şiddetine (yatay eksen) karşı grafiklenmiş PS genlik (A) ve EPSP eğiminin (B) giriş / çıkış eğrileri (Şekil 4.1 A,B). Beklendiği gibi, PS genliği ($F_{7,147} = 137.7$; $P < 0.001$) ve EPSP eğimi ($F_{7,147} = 74.0$; $P < 0.001$) tüm deneylerde perforan yol uyarım şiddetinin bir fonksiyonu olarak arttı. Grup x Şiddet etkileşiminin ve grup etkisinin anlamlı olmaması, depotansiyasyondan önce gruplar arasında diğer sinaptik fonksiyon ölçümlerini etkileyebilecek bir farkın olmadığına işaret etmektedir.



Şekil 4.1. Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0.1 mA-1.5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan Uzun Dönemli Güçlenme (UDG) ve Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğim değerlerinin değişimleri. PS genliği (A), EPSP eğimi (B) input-output ilişkisi. SF: Serum fizyolojik, T4 Tiroksin, Mavi dolgu: SF infüzyon grubu (n = 9); Sarı dolgu: T4 (100 nM) YFU öncesi infüzyon grubu (n = 7); Kırmızı dolgu: T4 (100 nM) YFU sonrası infüzyon grubu (n = 8). Veri noktaları, ortalama ve standart hatayı göstermektedir.

4.1.2.YFU öncesi ve sonrası T4 infüzyonu kayıtlarında PS genlik ve EPSP eğrileri

PS genlikleri (C) ve EPSP eğimlerinin (D) eğimi -15. ila 95. dakikalar arasındaki değişimi. 10 dakikalık bir bazal kayıttan sonra, alan potansiyeli 0 zamanından başlayarak uygulanan YFU (100 Hz, 1 sn, 4 kere) vasıtasıyla güçlendirildi ve daha sonra 20nci dakikada DFU (1 Hz, 15 dak) vasıtasıyla depotansiyel edildi. SF veya T4 infüzyonları YFU protokolünden önce veya sonra yapıldı (inf çubuğu). Hata çubukları, ortalamanın standart hatalarını belirtir, n = 7-9/ gruptur (Şekil 4.2: C,D) .

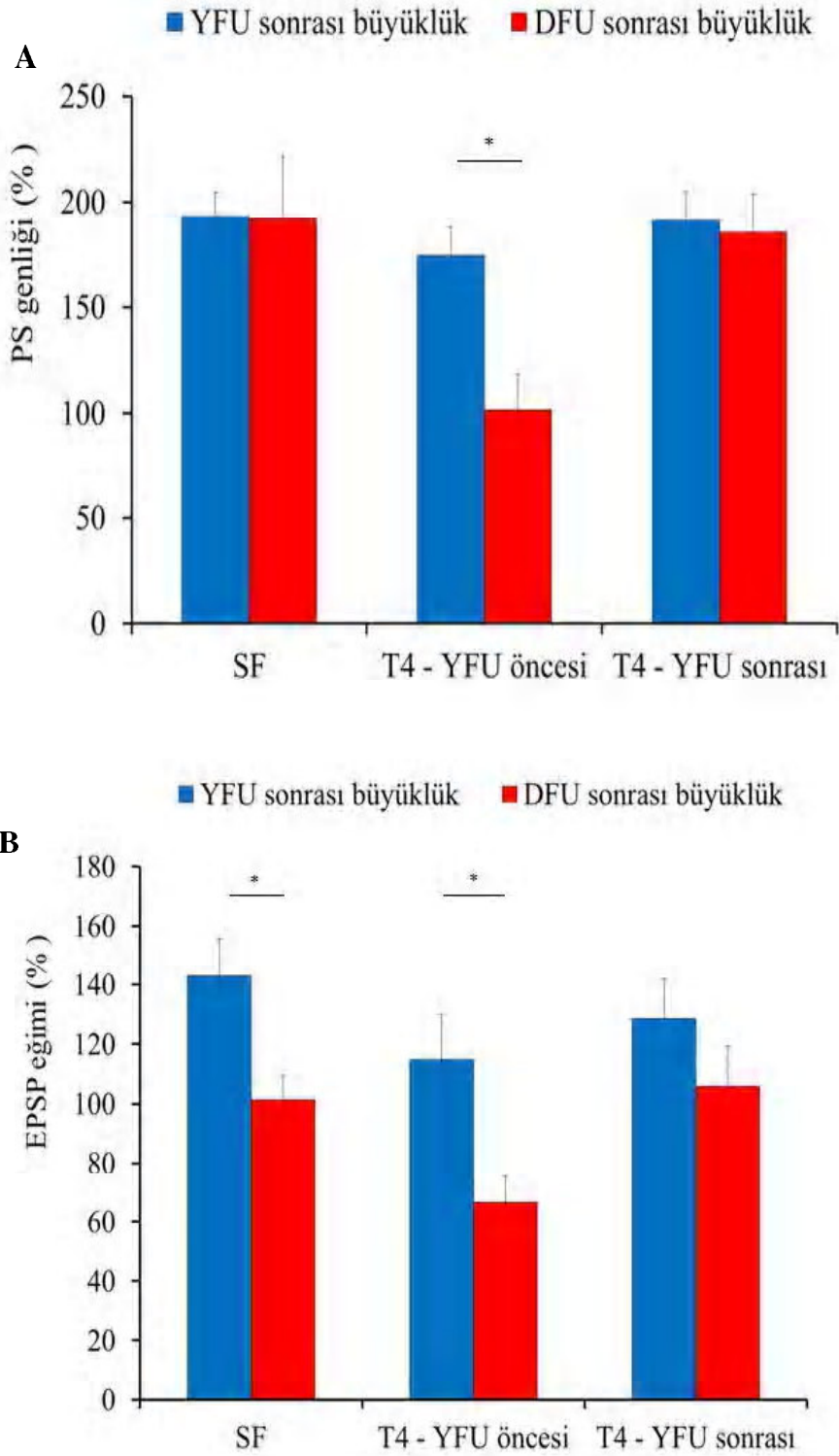


Şekil. 4.2.YFU ve DFU öncesi ve sonrasında dentat girusa SF,T₄ infüzyonunun PS genliği (C) ve EPSP eğimi (D) zamansal değişimine etkisi üzerinden DP değerlendirilmesi.

4.1.3.T4 infüzyonunun depotansiyasyona etkisi

Bütün gruplar, hem PS genliğinde ($F_{2,21} = 0.56$; $P > 0.05$) hem de EPSP eğiminde ($F_{2,21} = 1.03$; $P > 0.05$), benzer YFU sonrası artış oranı ve DFU sonrası azalma oranı gösterdiler.

Bununla birlikte, DFU sonrası PS amplitüdü ($F_{2,21} = 4.08$; $P = 0.032$) ve EPSP eğimi ($F_{2,21} = 4.25$; $P = 0.028$) üzerinde anlamlı grup etkisi bulunmuştur. (Şekil 4.3 A: PS , B : EPSP) PS genliği sadece T4'ün YFU'dan önce verildiği grupta, bazal değer $\%174.3 \pm 13.8$ değerinden $\%101.5 \pm 17.1$ 'ine depotansiyeye olurken, EPSP eğimi hem SF ($\%143.0 \pm 12.9$ en $\%101.2 \pm 8.2$ ye; $P = 0.015$) ve hem de T4 infüze edilen gruplarda (YFU'dan önce infüze edilenlerde $\%114.7 \pm 13.3$ den $\%66.5 \pm 13.7$ 'ye, $P = 0.026$. T4 YFU'dan sonra infüze edildiğinde PS genliğine ($\%191.2 \pm 14.0$ den $\%185.4 \pm 18.5$ 'a; $P > 0.05$) ve EPSP eğiminde ($\%128.5 \pm 15.3$ den $\%105.7 \pm 8.8$ 'e; $P > 0.05$) anlamlı bir depresyon göstermedi. Bu sonuçlar, EPSP eğimi ile temsil edilen var olan sinapslardaki amplifiye edilmiş sinaptik gücün veya etkinliğin zayıflamasının T4 hormonu ile ortadan kaldırılabileceğini göstermektedir.

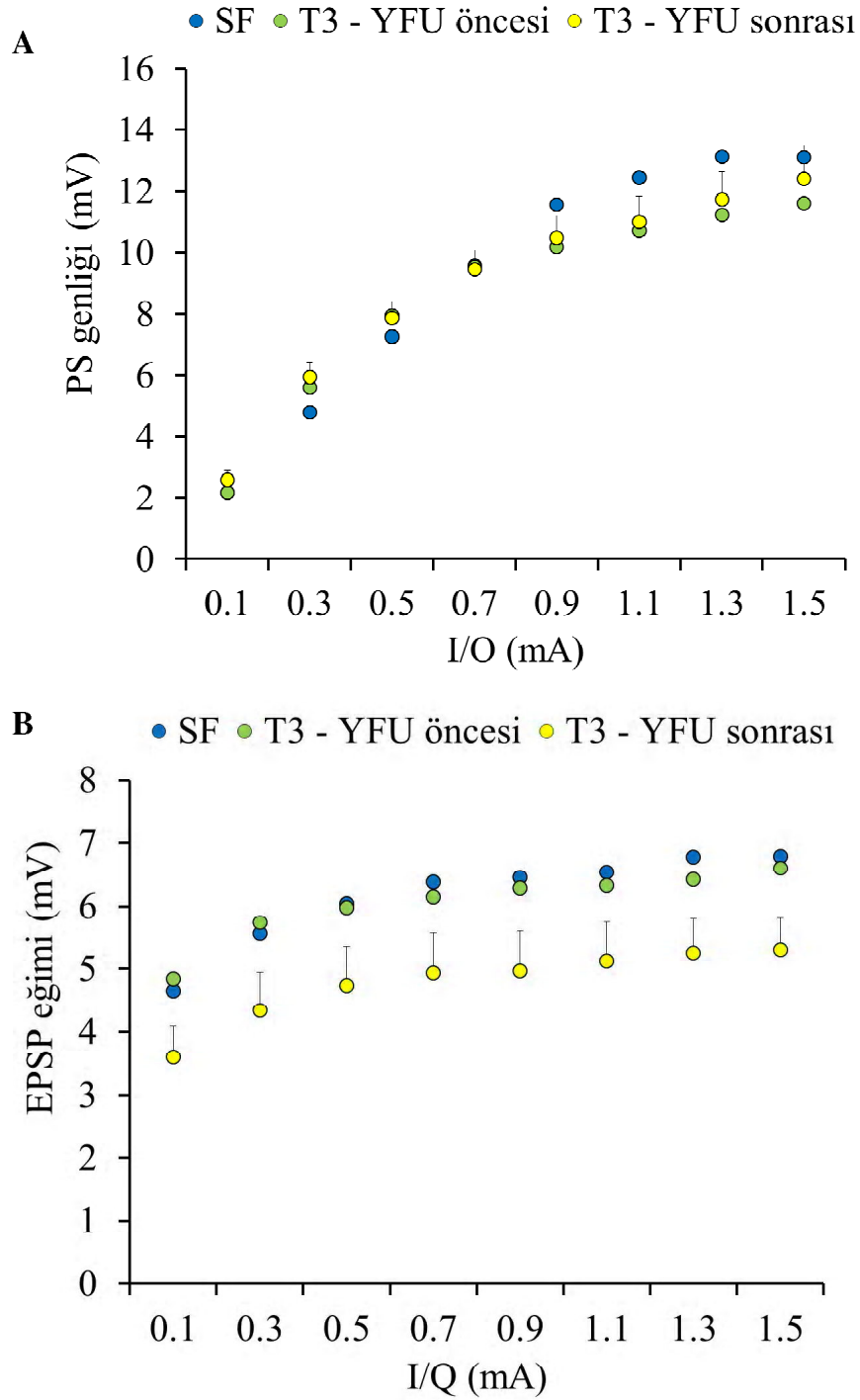


Şekil 4.3. Tiroid hormonu (T4) PS genlik (A) ve EPSP' eğim (B) değişimleri üzerinden DP değerlendirme grafiği.

4.2.T3 infüzyonun da Input-output eğrisi

İntra-hipokampal T3 infüzyonunun, alan potansiyelinin sinaptik (eksitator post-sinaptik potansiyel, EPSP) ve sinaptik olmayan (popülasyon spike, PS) komponentlerinin depotansiyasyonu üzerindeki etkisi. Depotansiyasyon, Perforant yol - dentat girus sinapslarının yüksek frekans uyarımını (YFU, 100 Hz, 1 sn, 5 dakika aralıklarla 4 kez) takiben verilen düşük frekanslı uyarımla (DFU, 1 Hz, 900 puls) gerçekleştirildi.

Sinaptik depresyon öncesinde; artan uyarılma şiddetine (yatay eksen) karşı grafiklenmiş PS genliği (A) ve EPSP eğiminin (B) giriş / çıkış eğrileri (Şekil 4.4: A,B input output). Beklendiği gibi, PS genliği ($F_{7,147} = 131.1$; $P < 0.001$) ve EPSP eğimi ($F_{7,147} = 63.2$; $P < 0.001$), tüm deneylerde perforan yol uyarı şiddetinin bir fonksiyonu olarak sistematik olarak arttı. Grup x Şiddet etkileşiminin ve Grup etkisinin anlamlı bulunmaması, depotansiyasyon yapılmadan önce gruplar arasında diğer sinaptik fonksiyon ölçümlerini etkileyecek bir farklılık olmadığına işaret etmemektedir.

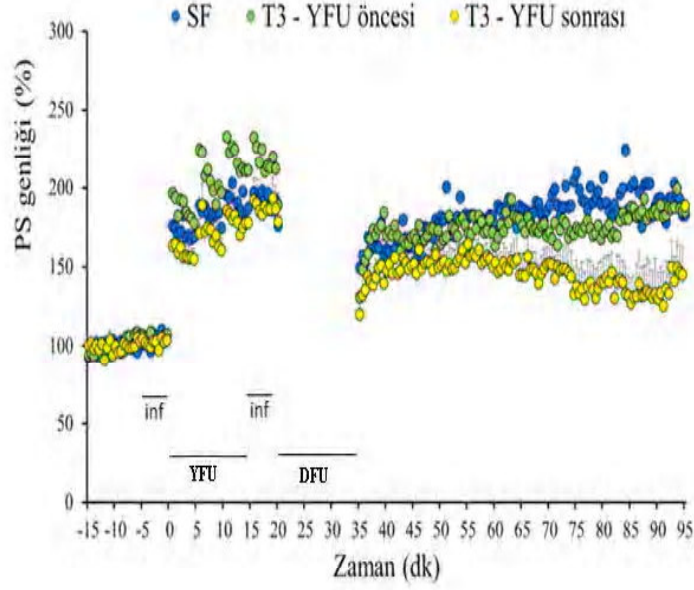


Şekil 4.4.Deney gruplarının dentat girus nöronlarından 0.1 mA-1.5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan Uzun Dönemli Güçlenme (UDG) ve Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğim değerlerinin değişimleri. PS genliği (A), EPSP eğimi (B) input-output ilişkisi. SF: Serum fizyolojik, T3 Triiyodotironin. Mavi dolgu : SF infüzyon grubu (n=9); Yeşil dolgu : T3 (100 Nm) YFU öncesi infüzyon grubu (n=8); Sarı dolgu: T3 (100 Nm) YFU sonrası infüzyon grubu (n=7). Veri noktaları, ortalama ve standart hatayı göstermektedir.

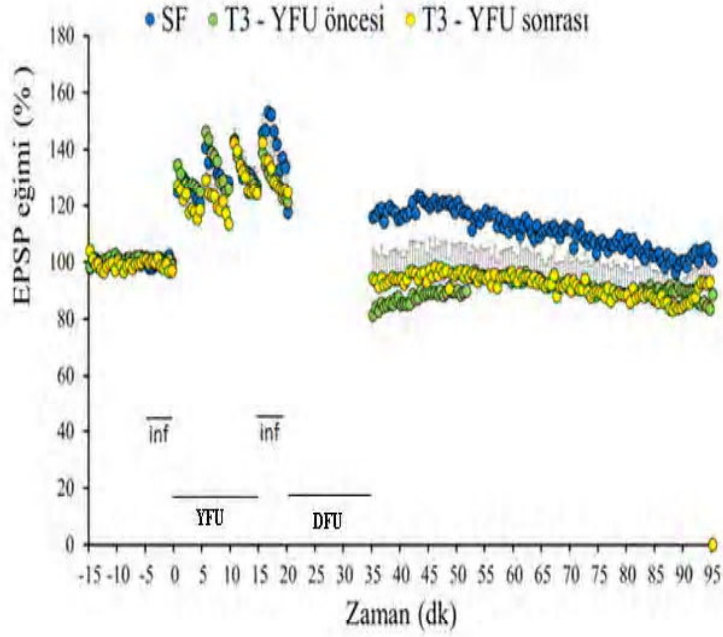
4.2.1. YFU öncesi ve sonrası T3 infüzyonu kayıtlarında PS genlik ve EPSP eğrileri

Yüksek frekans uyarımını takiben PS genliği (C) ve EPSP eğimlerinin (D) 15. ile 95. dakikalar arasındaki değişim. 10 dakikalık bazal kayıttan sonra, alan potansiyeli 0 zamanından başlayarak uygulanan YFU (100 Hz, 1 sn, 4 kere) vasıtasıyla güçlendirildi ve daha sonra 20.ci dakikada DFU (1 Hz, 15 dak.) verilerek depotansiye edildi. SF veya T3 infüzyonları, YFU protokolünden önce veya sonra yapıldı (inf çizgisi). Veri noktaları, ortalama ve standart hatasını göstermektedir. Her grup için n = 7-9'dur. (Şekil 4.5 : C,D)

C



D

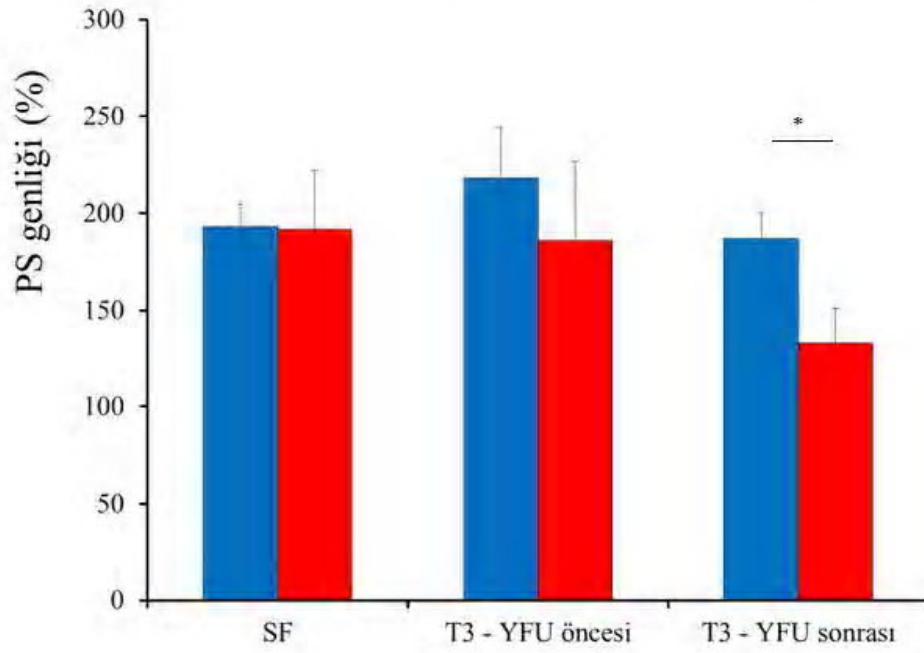


Şekil. 4.5. YFU ve DFU öncesi ve sonrasında dentat girusa SF,T₃, infüzyonunun PS genliği (C) ve EPSP eğimi (D) zamansal değişimine etkisi üzerinden DP değerlendirilmesi.

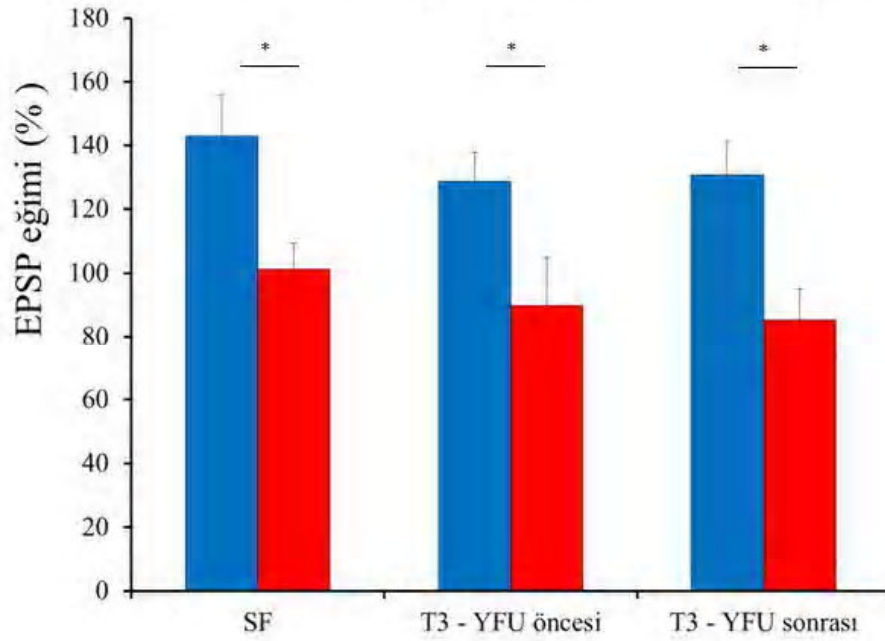
4.2.2. T3 infüzyonunun depotansiyasyona etkisi

Bütün gruplar, hem PS genliğinde ($F_{2,21} = 0.80$ ve 0.99 ; $P's > 0.05$) hem de EPSP eğiminde ($F_{2,21} = 0.51$ ve 0.53 ; $P's > 0.05$), benzer YFU öncesi artış ve DFU sonrası azalma gösterdiler. (Şekil 4.6 : A : PS , B : EPSP) Bununla birlikte, PS genliği sadece YFU'dan sonra T3 infüze edilen grupta bazal değerin 135 ± 18.5 ' una kadar depotansiye olurken, EPSP genliği hem SF ($143.0 \pm 12.9\%$ den $101.2 \pm 8.2\%$ a; $P = 0.015$) hem de T3 infüze edilen gruplarda depotansiye oldu (YFU öncesi: $128.6 \pm 9.2\%$ den $89.8 \pm 15.1\%$, a $P = 0.046$; YFU sonrası: $130.6 \pm 10.1\%$ den $85.5 \pm 9.7\%$ e, $P = 0.009$). Bu sonuçlar, önceden var olan sinapslarda güçlendirilmiş sinaptik kuvvetin veya etkinliğin zayıflamasının T3 hormonu tarafından değiştirilmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, sinaptik olmayan bir plastisiteyi yansıtan PS genliği üzerine T3 hormonunun etkisi var görünmektedir.

A ■ YFU sonrası büyüklük ■ DFU sonrası büyüklük



B ■ YFU sonrası büyüklük ■ DFU sonrası büyüklük



Şekil 4.6. Tiroid hormonu (T3) YFU ve DFU sonrası PS ve EPSP'deki zamansal değişimine etkisi üzerinde DP değerlendirilmesi.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid hormonlarının (THS) sistemik etkilerine ek olarak merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri de birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Tiroit disfonksiyonunu takiben meydana gelen yapısal, fonksiyonel ve davranışsal değişiklikler tiroit hormonlarının merkezi sinir sisteminin gelişimi ve özellikle nöronal sistemin fonksiyonlarını optimum düzeyde tutulması için çok önemli olduğunu göstermiştir.

THS ile nörotransmitterler, yapısal proteinler, büyüme faktörleri ve diğer proteinler arasındaki ilişkiler incelenmiş ve THS'nin nöronal gelişimi önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (87-91). Tiroit seviyesine göre meydana gelen moleküler değişiklikler detaylı şekilde çalışılmıştır. Hipokampal CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde Tiroit hormonlarına yanıt olarak dendritik spin dansitesinde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (92). Tiroit hormonlarının çeşitli nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu ve reseptör popülasyonunun düzenlenmesini etkilediği gösterilmiştir (92). Hem gelişim döneminde hem de yetişkinlikte TH reseptörleri ve mRNA'larının dağılımı tespit edilmiştir (93-96).

TH birçok farklı biyolojik süreçleri etkilemektedir. TH'nin non-genomik etkileri nükleustaki TR aracılığıyla gerçekleştirilen transkripsiyonel regülasyonun düzenlenmesinden çok daha hızlıdır (97-107). TH birçok non-genomik etkisini ortaya çıkarmak için çok sayıda yolağı etkilemektedir (108-112).

TH'nun non-genomik etkisi plazma membranında, sitoplazmada ve hücre organellerinde tanımlanmıştır. Bu etkiler; Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 'un düzenlenmesi, glukoz transportu, ERK/MAPK, PKC ve PKA'nın aktivasyonu, PLC ve PLD'nin aktivasyonu ile fosfolipid metabolizmasının düzenlenmesi aracılı olmaktadır (113). İn vitro yapılan çalışmalar ile protein sentezinden bağımsız olarak T_4 'ün IP_3 ve kalsiyum sinyal iletimini indüklediği, PKC ve PKA aracılığıyla $IFN\gamma$ 'nin etkisini büyüttüğü

gösterilmiştir (114-116). Ayrıca plazma membranını geçemeyen agarozaya bağlı T4'ün G proteini eşlikli tiroit hormon membran reseptörünün etkisiyle MAPK'yı aktive ettiği gösterilmiştir (116). Hücre kültürü çalışmaları tiroit hormonlarının hızlı ve non-genomik olarak Ca^{2+} ATPaz enziminin, PKC aracılığıyla Na^+ kanalının (I_{Na}), PI3-kinaz aracılığıyla K^+ kanalının (I_{K}), PKC ve MAPK aracılığıyla Na^+/H^+ anti-port sisteminin ve içeri doğrultucu potasyum kanalının (I_{K1}) fonksiyonlarını düzenlediğini göstermektedir (117).

Davis ve diğerlerinin önerdikleri bir modelde, tiroit hormonlarının hücre yüzeyiyle düzenlenen non-genomik etkisini G-proteini aracılığıyla MAPK ve PI3-kinaz sinyal iletim kaskadı ile gerçekleştirdiğini ileri sürmektedir (118-119). Bu modele göre, 10-30 dakikalık bir zaman zarfında T4 hücre yüzey GPCR'sine bağlanır (116), tirozin fosforilasyonu, MAPK'ın aktivasyonu ve nükleusa translokasyonu ile sonuçlanan PKC, Ras, Raf1 ve MEK'ı aktive eder ve sırayla TR'nin uzantısındaki bir serin kalıntısını fosforiler (119-120). Bu fosforilasyon TR'nin ko-repressör SMRT ve NCoR'den ayrılmasıyla, azalmış proteaz aktivitesiyle ve transkripsiyon aktivitesinde artışla sonuçlanır (121-123) ve RXR heterodimerizasyonunu düzenler (124). Nükleer MAPK/TR kompleksinin transkripsiyonel aktiviteyi düzenlemek için p53'e bağlandığı ve fosforile ettiği gösterilmiştir (125). Paralel bir yolda, T4 tarafından aktive edilen MEK, nükleer translokasyona, daha sonra MAPK tarafından serin fosforilasyonuna ve gen transkripsiyon aktivasyonuna neden olan STAT1 ve STAT3'deki tirozin kalıntılarını fosforiler (126). Böylece tiroit hormonunu non-genomik olarak STAT, p53 ve TR olmak üzere en az üç farklı yoldan gen transkripsiyonunu etkiler. Bu şekilde yapılmış olan çalışmalar tiroit hormonunu non-genomik etkisinin çok yaygın olduğunu ve birçok farklı hücre tipinde çok sayıda fizyolojik süreçleri kapsadığını göstermektedir.

Sinaptik plastisite sinaptik etkinlikteki değişiklikleri ifade eder. Sinaptik plastisite presinaptik liflerin tekrar tekrar uyarılmasıyla oluşur. Sinaptik plastisitedeki kısa süreli artış; 1 saniye içinde gerçekleşen "sinaptik fasilitasyon", 10 saniyeden daha az süren "sinaptik birikme" ve birkaç dakika süren "post-tetanik güçlenme (PTG)" olmak üzere üç kategoride incelenir (127). Sinaptik plastisitedeki uzun süreli artış ise UDG ve UDB gibi modellerle incelenir. Bu modelde UDG, yüksek frekanslı uyarıyı takiben en az 60 dakika süren (127) sinaptik etkinlikteki artış olarak tanımlanmaktadır. Sinaptik plastisitenin bütün formları sinaptik güçlenmede artışa sebep olmaz. Örneğin düşük

frekanslı uyarı uzun dönemli baskılanma denilen sinaptik etkinlikte azalmaya sebep olur (124). Ayrıca önceden indüklenen UDG, takip eden düşük frekanslı uyarı ile tekrar eski haline geri döner, bu duruma depotansiyelizasyon denir (125). Böylece aralarında UDG'nin de bulunduğu birçok sinaptik plastisite formu vardır. EPSP hepsi aynı anda ve aynı yönde uyarılar alan bütün postsinaptik nöronların geçici depolarizasyonunun birbirine eklenen bir yanıtıdır. Eğer membrandaki depolarizasyon bir aksiyon potansiyeli doğurursa, bu aksiyon potansiyellerinin birikmiş hali PS olarak kaydedilir. Ne kadar fazla nöron aksiyon potansiyeli oluşturursa o kadar büyük PS kaydedilmiş olur.

Nöronal plastisite, uzun-dönemli güçlenme (UDG) (126), uzun dönemli baskılanma (UDB) (2) ve depotansiyasyon (DP) (3) gibi memeli beyinde bilgi depolanmasının altında yatan hücrel mekanizmaları yansıttığına inanılan fenomenleri kapsar. Farklı öğrenme süreçlerinde kilit rol oynayan beyin yapısı hipokampüste bu fenomenlerin hepsi, indüklendikten sonra uzun süre devam edebilir, öyle ki bazı UDG formları haftalarca sürer (4). UDG yüksek frekanslı; UDB ise düşük frekanslı uyarım kalıplarının uzun süreli (ortalama 15 dakika) verilmesi ile indüklenirken, DP yanıtları indüklenmiş potansiyalizasyondan sonra kısa süreli (2-5 dakika) uygulanan düşük frekanslı kalıplarla oluşturulmaktadır. Bu deneysel formların oluşmalarındaki anahtar mekanizma kinaz veya fosfatazların farklı seviyelerde gerçekleşen katkılarıdır ve hepsi NMDR reseptör bağımlıdır (5). UDG kritik bazı kinazların fosforilasyonunu gerektirirken, DP ve UDB fosfatazlar ile defosforilasyonun aktive edilmesini gerektirir (6). Moleküler düzeyde kinaz veya fosfataz aktivitesindeki artışın etkisi nispeten kısa sürelidir ve bu değişikliklerin daha uzun idame ettirilmesi, gen transkripsiyonunu ve nöronal proteinlerin sentezini gerektirir (7). Protein kinaz/fosfataz aktivasyonunu gen regülasyonu ile ilişkilendiren ise, indüksiyonun ilk birkaç saatinde, efektör genlerin promoter bölgeleri ile etkileşecek olan transkripsiyon faktörlerini kodlayan erken genlerdir (IEG) (8).

Bitiktaş S, doktora tez çalışmasında yBOS ve L-tiroksin infüze edilen sıçanların 0,1 mA -1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı dentat girus nöronlarından kaydedilen EPSP eğimi ve PS genliklerinin, 1,5 mA şiddeti dışında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermediklerini bulmuştur. Bu bulgular, her iki grupta da dentat girusta aferent uyarımla innerve edilen nöronların ve bunlardan eşik değere

ulaşarak aksiyon potansiyeli oluşturan nöronların benzer elektrofizyolojik özelliklerde olduğunu göstermektedir. On beş dakika süreyle 100 pM L-tiroksin infüzyonu ve yBOS infüze edilen gruplardan elde edilen hipokampus genlerinde mRNA düzeyleri karşılaştırması yapıldığında, L-tiroksin'in CREB-mRNA ve GluN2B-mRNA anlatımlarını artırdığı; Elk1-mRNA ve GluN1-mRNA anlatımını ise azalttığı gösterilmiştir. P38MAK-mRNA, PP1-mRNA, cFOS-mRNA ve GluN2A-mRNA anlatımlarında ise anlamlı bir farklılığın bulunmadığı bildirilmiştir.

Dentat girus granüler hücre somalarından kayıtlanan alan potansiyellerinden EPSP bileşeni aferent yolla uyarılan nöron grubunun PS, bileşeni ise membran potansiyeli bir eşik değere yükselerek aksiyon potansiyeli oluşturabilen hücre grubunun elektriksel özelliklerini yansıtır (127). UDG'nin indüklenmesi sırasında L-tiroksin infüzyonunun EPSP eğiminde görülen artışı anlamlı bir şekilde etkilemediğini; ancak PS genliğinde yBOS infüze edilen gruba kıyasla güçlenmeyi azalttığını göstermiştir. PS genliği açısından indüksiyon döneminde güçlenmede görülen azalmanın idame döneminde de devam ettiği , bu nedenle her iki grupta da YFU protokolünden sonra aferent yolla uyarılan hücre popülasyonunun ve bunlardan eşik değere kadar depolarize olarak aksiyon potansiyeli oluşturan nöron popülasyonunun arttığı ancak bu artışın L-tiroksin grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir. Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Laboratuvarında Süer C ve arkadaşlarının hipertiroidi ve hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda UDG'nin depotansiyeye edilmesini araştıran çalışmada hem kontrol, hem hipotiroidi hem de hipertiroidili gruplarda YFU sonrası DFU'nın depotansiyasyon oluşturduğu ama hipertiroidili grupta gelişen depotansiyasyonun çok güçlü olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarında, YFU öncesi SF infüzyonunun DFU uygulaması sonrasında PS genliğini azaltmadığı, T4 infüzyonunun ise PS genliği önemli derecede azalttığı, YFU sonrası T4 infüzyonunun ise PS genliğini önemli derecede değiştirmedeği belirlendi. EPSP eğim değerlendirmesinde SF ve YFU öncesi T4 infüze edilenlerde DFU sonrası önemli baskılanma, YFU sonrası T4 infüzyonunda ise depotanize durumun olmadığı gösterildi. YFU sonrası T4 infüzyonunun EPSP eğimini baskılamaması, EPSP eğrisi tarafından yansıtılan mevcut sinapslarda güçlenmiş sinaptik kuvvetin veya etkinliğin zayıflamasının T4 hormonu tarafından önlenebilir olduğunu göstermiştir.

YFU öncesi SF ve T3 infüzyonunun DFU uygulaması sonrasında PS genliğini azaltmadığı, YFU sonrası T3 infüzyonunun ise PS genliğini önemli derecede azalttığı belirlendi. EPSP eğim değerlendirmesinde SF, YFU öncesi ve sonrası T3 infüze edilenlerde DFU sonrası tüm gruplarda UDG’de önemli baskılanma olduğu yani T3 infüzyonunun depotansiyasyonda önemli etki göstermediği söylenebilir. Bu sonuçlar, önceden var olan sinapslarda güçlendirilmiş sinaptik kuvvetin veya etkinliğin zayıflamasının T3 hormonu tarafından değiştirilmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, sinaptik olmayan bir plastisiteyi yansıtan PS genliği üzerine T3 hormonunun etkisi var görünmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Bliss, Tim VP, and A. R. Gardner-Medwin. "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." *The Journal of physiology* 232.2 (1973): 357-374.
2. Dudek, Serena M., and Mark F. Bear. "Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89.10 (1992): 4363-4367.
3. Barrionuevo, G., F. Schottler, and G. Lynch. "The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus." *Life sciences* 27.24 1980: 2385-2391.
4. Barnes, Samuel H., et al. *Political action: Mass participation in five western democracies*. 1979.
5. Mi, Fwu-Long, et al. "In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 12.8 2001: 835-850.
6. Ogawa, Takaaki, et al. "Osteoblastic differentiation is enhanced by rapamycin in rat osteoblast-like osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells." *Biochemical and biophysical research communications* 249.1 1998: 226-230.
7. Frey, Uwe, and Richard GM Morris. "Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation." *Trends in neurosciences* 21.5 1998: 181-188.
8. Gass, P., et al. "Induction of immediate early gene encoded proteins in the rat hippocampus after bicuculline-induced seizures: differential expression of KROX-24, FOS and JUN proteins." *Neuroscience* 48.2, 1992: 315-324.

9. Bortolotto, Zuner A., Stephen M. Fitzjohn, and Graham L. Collingridge. "Roles of metabotropic glutamate receptors in LTP and LTD in." *Current opinion in neurobiology* 9.3 1999: 299-304.
10. Alger, B. E., et al. "Retrograde signalling in depolarization-induced suppression of inhibition in rat hippocampal CA1 cells." *The Journal of Physiology* 496.1 1996: 197-209.
11. Lemon, Neal, and Denise Manahan-Vaughan. "Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression." *Journal of Neuroscience* 26.29, 2006: 7723-7729.
12. Bastrikova, Natalia, et al. "Synapse elimination accompanies functional plasticity in hippocampal neurons." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.8, 2008: 3123-3127.
13. Nik-Zainal, Serena, et al. "Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers." *Cell* 149.5, 2012: 979-993.
14. Dong, Zhifang, et al. "Hippocampal long-term depression mediates spatial reversal learning in the Morris water maze." *Neuropharmacology* 64 (2013): 65-73.
15. Sheng, Morgan, Bernardo L. Sabatini, and Thomas C. Südhof. "Synapses and Alzheimer's disease." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4.5 2012: a005777.
16. Lim, Stephen S., et al. "A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." *The lancet* 380.9859 ; 2012: 2224-2260.
17. Begin, M. E., et al. "Thyroid function and cognition during aging." *Current gerontology and geriatrics research* 2008.
18. Friesema, Edith CH, et al. "Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter." *Journal of Biological Chemistry* 278.41 2003: 40128-40135.
19. Dietrich, Johannes W., Gabi Landgrafe, and Elisavet H. Fotiadou. "TSH and thyrotropic agonists: key actors in thyroid homeostasis." *Journal of thyroid research* 2012.

20. Mayerl, Steffen, et al. "Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis." *The Journal of clinical investigation* 124.5 2014: 1987.
21. Pitts, Matthew W., et al. "Selenoproteins in nervous system development and function." *Biological trace element research* 161.3 (2014): 231-245.
22. Taşkın, Eylem, et al. "Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats." *Neuroendocrinology* 94.3 2011: 218-227.
23. Aleisa, A. M., et al. "Acute nicotine treatment prevents rem sleep deprivation-induced learning and memory impairment in rat." *Hippocampus* 21.8 2011: 899-909.
24. Kavraal, Sehrazat, et al. "Maternal intake of Omega-3 essential fatty acids improves long term potentiation in the dentate gyrus and Morris water maze performance in rats." *Brain research* 1482 ;2012: 32-39.
25. Vara, H., J. Muñoz-Cuevas, and A. Colino. "Age-dependent alterations of long-term synaptic plasticity in thyroid-deficient rats." *Hippocampus* 13.7 ;2003: 816-825.
26. Alzoubi, K. H., A. M. Aleisa, and K. A. Alkadhi. "Adult-onset hypothyroidism facilitates and enhances LTD: reversal by chronic nicotine treatment." *Neurobiology of disease* 26.1 ;2007: 264-272.
27. Bitiktaş S, Tan B, Kavraal Ş, Yousef M, Bayar Y, Dursun N, Süer C. The effects of intra-hippocampal L-thyroxine infusion on long-term potentiation and long-term depression: A possible role for the $\alpha v \beta 3$ integrin receptor. *August 2017* 1621–1632
28. Davis, Paul J., Jack L. Leonard, and Faith B. Davis. "Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone." *Frontiers in neuroendocrinology* 29.2 2008: 211-218.
29. Davis, P. J., et al. "Comparison of the mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone and steroid hormones." *Journal of endocrinological investigation* 25.4 ;2002: 377-388.
30. Forrest, Stephen R. "The path to ubiquitous and low-cost organic electronic appliances on plastic." *Nature* 428.6986 ;2004: 911-918.

31. Gerges, Nashaat Z., and Karim A. Alkadhi. "Hypothyroidism impairs late LTP in CA1 region but not in dentate gyrus of the intact rat hippocampus: MAPK involvement." *Hippocampus* 14.1 ;2004: 40-45.
32. Ainsworth, Barbara E., et al. "2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values." *Medicine and science in sports and exercise* 43.8 ;2011: 1575-1581.
33. Thomas, Gareth M., and Richard L. Huganir. "MAPK cascade signalling and synaptic plasticity." *Nature reviews. Neuroscience* 5.3;2004: 173.
34. Giese, Karl Peter, and Keiko Mizuno. "The roles of protein kinases in learning and memory." *Learning & memory* 20.10;2013: 540-552.
35. Bolshakov, V. Y., et al. "Dual MAP kinase pathways mediate opposing forms of long-term plasticity at CA3-CA1 synapses." *Nature neuroscience* 3.11;2000: 1107.
36. Shen, Ying-Jia, et al. "Development of genome-wide DNA polymorphism database for map-based cloning of rice genes." *Plant Physiology* 135.3;2004: 1198-1205.
37. Collingridge, Graham L., et al. "Long-term depression in the CNS." *Nature reviews. Neuroscience* 11.7 ;2010: 459.
38. Aad, Georges, et al. "Search for high-mass dilepton resonances in p p collisions at $\sqrt{s} = 8$ TeV with the ATLAS detector." *Physical Review D* 90.5 (2014): 052005.
39. Kinugawa, Koichiro, et al. "Thyroid hormone induces cardiac myocyte hypertrophy in a thyroid hormone receptor $\alpha 1$ -specific manner that requires TAK1 and p38 mitogen-activated protein kinase." *Molecular Endocrinology* 19.6 ;2005: 1618-1628.
40. Li, Zheng, et al. "Superstructured assembly of nanocarbons: fullerenes, nanotubes, and graphene." *Chemical reviews* 115.15 (2015): 7046-7117.
41. Flaherty, D. B., et al. "Phosphorylation of Human Tau Protein by Microtubule-Associated Kinases: GSK3b and cdk5 Are Key Participants." *Journal of neuroscience research* 62.3 ;2000: 463.
42. Buée-Scherrer, Valérie, and Michel Goedert. "Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases in intact cells." *FEBS letters* 515.1-3 ;2002: 151-154.

43. Reynolds, C. Hugh, et al. "Phosphorylation sites on tau identified by nanoelectrospray mass spectrometry." *Journal of neurochemistry* 74.4; 2000: 1587-1595.
44. Yoshimasu, F., et al. "The association between Alzheimer's disease and thyroid disease in Rochester, Minnesota." *Neurology* 41.11 ;1991: 1745-1745.
45. Ganguli, Mary, et al. "Association between dementia and elevated TSH: a community-based study." *Biological psychiatry* 40.8 ;1996: 714-725.
46. Kalmijn, Sandra, et al. "Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study." *Clinical endocrinology* 53.6 ;2000: 733-737.
47. Liesbeth A.D.M. van Osch, MSc, Eva Hogervorst, PhD, et al, Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease, *Neurology* June 8, 2004 vol. 62 no. 11 1967-1971
48. Sampaolo, Simone, et al. "Increased cerebrospinal fluid levels of 3, 3', 5'-triiodothyronine in patients with Alzheimer's disease." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90.1; 2005: 198-202.
49. Belandia, Borja, et al. "Thyroid hormone negatively regulates the transcriptional activity of the β -amyloid precursor protein gene." *Journal of Biological Chemistry* 273.46 ;1998: 30366-30371.
50. Villa, Ana, et al. "A response unit in the first exon of the β -amyloid precursor protein gene containing thyroid hormone receptor and Sp1 binding sites mediates negative regulation by 3, 5, 3'-triiodothyronine." *Molecular Endocrinology* 18.4 ;2004: 863-873.
51. Li, Hong, et al. "Research on Advanced Materials for Li-ion Batteries." *Advanced Materials* 21.45 ; 2009: 4593-4607.
52. D'amelio, Marcello, et al. "Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease." *Nature neuroscience* 14.1 ;2011: 69.
53. Lambert, Mary P., et al. "Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95.11 ;1998: 6448-6453.
54. Wang, Hai-Wei, et al. "Soluble oligomers of β amyloid (1-42) inhibit long-term potentiation but not long-term depression in rat dentate gyrus." *Brain research* 924.2 ;2002: 133-140.

55. Walsh, Dominic M., et al. "Certain inhibitors of synthetic amyloid β -peptide ($A\beta$) fibrillogenesis block oligomerization of natural $A\beta$ and thereby rescue long-term potentiation." *Journal of Neuroscience* 25.10 ;2005: 2455-2462.
56. Townsend, Matthew, et al. "Effects of secreted oligomers of amyloid β -protein on hippocampal synaptic plasticity: a potent role for trimers." *The Journal of physiology* 572.2 ;2006: 477-492.
57. Shankar, Ganesh M., et al. "Amyloid β -protein dimers isolated directly from Alzheimer brains impair synaptic plasticity and memory." *Nature medicine* 14.8 2008: 837.
58. Belandia, Borja, et al. "Thyroid hormone negatively regulates the transcriptional activity of the β -amyloid precursor protein gene." *Journal of Biological Chemistry* 273.46 ;1998: 30366-30371.
59. O'Barr, Stephen A., et al. "Thyroid hormone regulates endogenous amyloid- β precursor protein gene expression and processing in both in vitro and in vivo models." *Thyroid* 16.12 ;2006: 1207-1213.
60. Aniello, Francesco, et al. "Splicing of juvenile and adult tau mRNA variants is regulated by thyroid hormone." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88.9 ;1991: 4035-4039.
61. Barbakadze, Tamar, Nino Natsvlishvili, and David Mikeladze. "Thyroid hormones differentially regulate phosphorylation of ERK and Akt via integrin $\alpha v \beta 3$ receptor in undifferentiated and differentiated PC-12 cells." *Cell biochemistry and function* 32.3 ;2014: 282-286.
62. Madison, Daniel V., Robert C. Malenka, and Roger A. Nicoll. "Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission." *Annual review of neuroscience* 14.1 ;1991: 379-397.
63. Wexler, Eric M., and Patric K. Stanton. "Priming of homosynaptic long-term depression in hippocampus by previous synaptic activity." *Neuroreport* 4.5;1993: 591-594.
64. Coan, E. J., A. J. Irving, and G. L. Collingridge. "Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP." *Neuroscience letters* 105.1 ;1989: 205-210.
65. Huang, Yan-You, et al. "The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation." *Science* 1992: 730-733.

66. O'dell, Thomas J., et al. "Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS." *Science* 265.5171 ;1994: 542-547.
67. Christie, Brian R., and Wickliffe C. Abraham. "Priming of associative long-term depression in the dentate gyrus by θ frequency synaptic activity." *Neuron* 9.1;1992: 79-84.
68. Christie, Brain R., David Stellwagen, and Wickliffe C. Abraham. "Reduction of the threshold for long-term potentiation by prior theta-frequency synaptic activity." *Hippocampus* 5.1 ;1995: 52-59.
69. Christie, Brian R., and Wickliffe C. Abraham. "Priming of associative long-term depression in the dentate gyrus by θ frequency synaptic activity." *Neuron* 9.1 ;1992: 79-84.
70. Wagner, J. J., and B. E. Alger. "GABAergic and developmental influences on homosynaptic LTD and depotentiation in rat hippocampus." *Journal of Neuroscience* 15.2 ;1995: 1577-1586.
71. Davies, Ceri H., and Sarah J. Starkey. "GABA (B) autoreceptors regulate the induction of LTP." *Nature* 349.6310 ;1991: 609.
72. Stelzer, Tim, and W. F. Long. "Automatic generation of tree level helicity amplitudes." *Computer Physics Communications* 81.3 ;1994: 357-371.
73. Ben-Ari, Y., L. Aniksztejn, and P. Bregestovski. "Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction." *Trends in neurosciences* 15.9 ;1992: 333-339.
74. Gold, Joshua I., and Mark F. Bear. "A model of dendritic spine Ca^{2+} concentration exploring possible bases for a sliding synaptic modification threshold." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91.9 1994: 3941-3945.
75. Lowenstein, Daniel H., Pak H. Chan, and Michael F. Miles. "The stress protein response in cultured neurons: characterization and evidence for a protective role in excitotoxicity." *Neuron* 7.6 ;1991: 1053-1060.
76. Chard, P. S., et al. "Capsaicin-induced neurotoxicity in cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of calcium-activated proteases." *Neuroscience* 65.4 ;1995: 1099-1108.

77. Clark, Katherine A., and Graham L. Collingridge. "Synaptic potentiation of dual-component excitatory postsynaptic currents in the rat hippocampus." *The Journal of Physiology* 482.1 ;1995: 39-52.
78. Barnes, C. A., et al. "Hippocampal synaptic enhancement as a basis for learning and memory: a selected review of current evidence from behaving animals." *Brain and Memory: Modulation and Mediation of Neuroplasticity*. Oxford University Press, London ;1995: 259-276.
79. Bear, Mark F., and Robert C. Malenka. "Synaptic plasticity: LTP and LTD." *Current opinion in neurobiology* 4.3 ;1994: 389-399.
80. Lisman, John. "The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory." *Trends in neurosciences* 17.10 ;1994: 406-412.
81. Hanson, Phyllis I., et al. "Dual role of calmodulin in autophosphorylation of multifunctional CaM kinase may underlie decoding of calcium signals." *Neuron* 12.5 ;1994: 943-956.
82. Mayford, Mark, et al. "CaMKII regulates the frequency-response function of hippocampal synapses for the production of both LTD and LTP." *Cell* 81.6 ;1995: 891-904.
83. Liu, YING-BING, JOHN F. Disterhoft, and N. TRAVERSE Slater. "Activation of metabotropic glutamate receptors induces long-term depression of GABAergic inhibition in hippocampus." *Journal of neurophysiology* 69.3 ;1993: 1000-1004.
84. Cohen, A. S., D. S. Kerr, and W. C. Abraham. "Prior priming activation of metabotropic glutamate receptors lowers the threshold for LTP." *Soc. Neurosci. Abstr.* Vol. 21. No. 602. 1995.
85. Weber-Nordt, R. M., et al. "Umbilical cord blood: an alternative to the transplantation of bone marrow stem cells." *Cancer treatment reviews* 22.5;1996: 381-391.
86. Yang, Xian-Da, and Donald S. Faber. "Initial synaptic efficacy influences induction and expression of long-term changes in transmission." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88.10 ;1991: 4299-4303.
87. Dutar P, Bassant M-H, Senut M-C, et al. The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. *Physiological reviews* 1995; 75: 393.

88. Garza R, Puymirat J, Dussault J. Influence of soluble environmental factors on the development of fetal brain acetylcholinesterase-positive neurons cultured in a chemically defined medium: comparison with the effects of l-triiodothyronine (l-T3). *Developmental Brain Research* 1990; 56: 160-168.
89. Hayashi M, Patel AJ. An interaction between thyroid hormone and nerve growth factor in the regulation of choline acetyltransferase activity in neuronal cultures, derived from the septal-diagonal band region of the embryonic rat brain. *Developmental Brain Research* 1987; 36: 109-120.
90. Hefti F, Hartikka J, Bolger M. Effect of thyroid hormone analogs on the activity of choline acetyltransferase in cultures of dissociated septal cells. *Brain research* 1986; 375: 413-416.
91. Honegger P, Lenoir D. Triiodothyronine enhancement of neuronal differentiation in aggregating fetal rat brain cells cultured in a chemically defined medium. *Brain research* 1980; 199: 425-434.
92. Gould E, Allan MD, McEwen BS. Dendritic spine density of adult hippocampal pyramidal cells is sensitive to thyroid hormone. *Brain research* 1990; 525: 327-329.
93. Bradley DJ, Young WS, Weinberger C. Differential expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes in rat brain and pituitary. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989; 86: 7250-7254.
94. Cook CB, Kakucska I, Lechan R, et al. Expression of thyroid hormone receptor beta 2 in rat hypothalamus. *Endocrinology* 1992; 130: 1077-1079.
95. Gullo D, Sinha AK, Woods R, et al. Triiodothyronine binding in adult rat brain: compartmentation of receptor populations in purified neuronal and glial nuclei. *Endocrinology* 1987; 120: 325-331.
96. Mellstrom B, Naranjo JR, Santos A, et al. Independent expression of the alpha and beta c-erbA genes in developing rat brain. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1339-1350.

97. Bassett J, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and cellular endocrinology* 2003; 213: 1-11.
98. Davis PJ, Davis FB, Lawrence WD. Thyroid hormone regulation of membrane Ca^{2+} -ATPase activity. *Endocrine research* 1989; 15: 651-682.
99. Davis PJ, Shih A, Lin H-Y, et al. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 38032-38039.
100. Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G. Thyroid hormone action in mitochondria. *Journal of Molecular Endocrinology* 2001; 26: 67-77.
101. Kavok NS, Krasilnikova OA, Babenko NA. Thyroxine signal transduction in liver cells involves phospholipase C and phospholipase D activation. Genomic independent action of thyroid hormone. *BMC cell biology* 2001; 2: 5.
102. Lin H-Y, Davis FB, Gordinier JK, et al. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 1999; 276: 1014-1024.
103. Shih A, Lin H-Y, Davis FB, et al. Thyroid hormone promotes serine phosphorylation of p53 by mitogen-activated protein kinase. *Biochemistry* 2001; 40: 2870-2878.
104. Guigon CJ, Cheng S-y. Novel non-genomic signaling of thyroid hormone receptors in thyroid carcinogenesis. *Molecular and cellular endocrinology* 2009; 308: 63-69.
105. Storey NM, Gentile S, Ullah H, et al. Rapid signaling at the plasma membrane by a nuclear receptor for thyroid hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103: 5197-5201.
106. Storey NM, O'Bryan JP, Armstrong DL. Rac and Rho mediate opposing hormonal regulation of the ether-a-go-go-related potassium channel. *Current Biology* 2002; 12: 27-33.

107. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid* 1996; 6: 497-504.
108. Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2005; 16: 429-435.
109. Shi YB, Wong J, Puzianowska-Kuznicka M, et al. Tadpole competence and tissue-specific temporal regulation of amphibian metamorphosis: Roles of thyroid hormone and its receptors. *Bioessays* 1996; 18: 391-399.
110. Bassett J, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and cellular endocrinology* 2003; 213: 1-11.
111. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid* 1996; 6: 497-504.
112. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12: 459-466.
113. Kavok NS, Krasilnikova OA, Babenko NA. Thyroxine signal transduction in liver cells involves phospholipase C and phospholipase D activation. Genomic independent action of thyroid hormone. *BMC cell biology* 2001; 2: 5.
114. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12: 459-466.
115. Lin H-Y, Davis FB, Gordinier JK, et al. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 1999; 276: 1014-1024.
116. Storey NM, O'Bryan JP, Armstrong DL. Rac and Rho mediate opposing hormonal regulation of the ether-a-go-go-related potassium channel. *Current Biology* 2002; 12: 27-33.
117. Davis PJ, Shih A, Lin H-Y, et al. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 38032-38039.

118. Shih A, Lin H-Y, Davis FB, et al. Thyroid hormone promotes serine phosphorylation of p53 by mitogen-activated protein kinase. *Biochemistry* 2001; 40: 2870-2878.
119. Katz D, Reginato MJ, Lazar MA. Functional regulation of thyroid hormone receptor variant TR alpha 2 by phosphorylation. *Molecular and cellular biology* 1995; 15: 2341-2348.
120. Shih A, Lin H-Y, Davis FB, et al. Thyroid hormone promotes serine phosphorylation of p53 by mitogen-activated protein kinase. *Biochemistry* 2001; 40: 2870-2878.
121. Lin H-Y, Davis FB, Gordinier JK, et al. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 1999; 276: 1014-1024.
122. Magleby K. Facilitation, augmentation, and potentiation of transmitter release. *Prog. Brain Res* 1979; 49: 175-182.
123. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-39.
124. Lynch GS, Dunwiddie T, Gribkoff V. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature* 1977; 266: 737.
125. Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and "potentiated" synaptic responses in the hippocampus. *Life sciences* 1980; 27: 2385-2391.
126. Bliss, Tim VP, and A. R. Gardner-Medwin. "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." *The Journal of physiology* 232.2 ;1973: 357-374.
127. Chaudhury D, Wang LM, Colwell CS. Circadian regulation of hippocampal long-term potentiation. *Journal of biological rhythms* 2005; 20: 225-236.



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



Tarih: 12.08.2015
No:15/112

Toplantı Sayısı: 07

Karar

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 12.08.2015 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı ŞAKALAR	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	KATILMADI
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	KATILMADI
Serpil SARIÖZKAN	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Hamiyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'dan Prof. Dr. Nurcan DURSUN tarafından sunulan "Tiroid Hormonlarının (T3 ve T4) Yüksek Frekanslı Uyarım ile Tetiklenen Sinaptik Plastisitenin Depotansiyasyonu Üzerine Etkisi." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 12.08.2015
Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA
İmza :

TİROİT HORMONLARININ T3VET4YÜKSEK FREKANSLI UYARIMI LETETİKLENEN SİNAPTİK
PLASTİSİTENİN DEPOTANSİYASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLIK RAPORU

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

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
2	journal.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<% 1
3	N.A. Datson. "A molecular blueprint of gene expression in hippocampal subregions CA1, CA3, and DG is conserved in the brain of the common marmoset", Hippocampus, 2009 Yayın	<% 1
4	www.fizyoterapirehabilitasyon.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	hwmain.jasn.asnjournals.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	HAİJUN, Zhang, YONGHUI, Yu, JIAKE, Chai and HONGJIE, Duan. "Detection of the MicroRNA expression profile in skeletal muscles of burn trauma at the early stage in rats", Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği, 2015.	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Yeliz BAYAR
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum tarihi: 18.02.1989
Doğum Yeri: KAYSERİ/TÜRKİYE
Telefon: 05536873838
E-mail: yeliz_Bayar_@hotmail.com
Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri,
Fizyoloji Anabilim Dalı, 38039, Talas/Kayseri

EĞİTİM BİLGİLERİ

Orta öğretim: Aydınlikevler Lisesi (2003-2006)
Yüksek öğretim: Erciyes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2008-2014)
Yüksek lisans: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı (2017-)

YABANCI DİL

İngilizce

MESLEKİ DENEYİM

Biyoloji Öğretmeni. Kayseri / Bünyan ilçesi ,Güllüce okulu biyoloji öğretmeni (2014)
Tübitak Proje Asistanı. Erciyes Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı (2015-2017)

AKADEMİK BİLGİLER

Yayınlar

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

1. Bitiktas, Soner; Tan, Burak; Kavraal, Şehrazat; Youssef, Marwa; Bayar, Yeliz; Dursun, Nurcan; Suer, Cem; The Effects of Intra-hippocampal L-Thyroxine Infusion on Long-term Potentiation and Long-term Depression: a Possible Role for the $\alpha\beta3$ Integrin Receptor, Journal of Neuroscience Research,2016.
2. Nurcan Dursun; Yeliz Bayar; Burak Tan; Hamiyet Dönmez Altuntaş; Gender differences in hippocampal long-term depression and the N-methyl-D-aspartate receptor in rats - Positive correlation between LTD and GluN2B subunit (Basım aşamasında)