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

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

OVEREKTOMİZE SIÇANLARDA HİPOKAMPÜS NÖRONLARINDAKİ ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE ÖĞRENME BECERİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Proje No: EÜBAP ï TA-07-12

Proje Türü
Araştırma (NAP)

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Asuman Gölgeli
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Cem Süer
Nurcan Dursun
Seda Artık
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Ekim 2010

KAYSERİ

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

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	5
1. GİRİŞ/AMAÇ VE KAPSAM	8
2. GENEL BİLGİLER	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR	40

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

DA HİPOKAMPÜS NÖRONLARINDAKİ ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE ÖĞRENME BECERİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Deney hayvanlarında ve insanlarda bilişsel performans ve öğrenme yeteneğinin, üreme döngüsü veya deneysel olarak oluşturulan dolaşımdaki östrojen seviyesi değişikliklerini ile önemli ölçüde değiştiği bilinmektedir. Bu çalışmamızda hipokampal CA1 bölgesi nöronlarının bazı elektrofizyolojik özelliklerinin overektomi uygulanmış sıçanlarda kronik dönemde kontrol grubuna göre farklılıklar gösterip göstermeyeceğini ve bu farklılıkların spasiyal hafızayı ölçen Morris su tankı testi sonuçlarına paralellik gösterip göstermeyeceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma toplam 24 adet Wistar Albino sıçan ile gerçekleştirildi. Dişi sıçanlar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. İlk gruba sham operasyonu uygulanırken, ikinci gruba bilateral overektomi yapıldı.

Operasyondan sonra 5. haftada Morris su tankı deneyleri uygulandıktan sonra sıçanlar üretan ile anestezi edilerek stereotaksik alete alındı. Tungsten bipolar uyarıcı elektrot mediyal perforan yola ve NaCl ile doldurulmuş cam kayıt elektrotu aynı tarafta dentat girusa yerleştirildi. Mediyal perforan yolun uyarılmasına yanıt olarak dentat girusta oluşan eksitatör postsinaptik potansiyeller (fEPSP) ve popülasyon yanıtları (PS) bir akım-voltaj kısaç yükselticisi kullanılarak kaydedildi. Bu yanıtların eğimi ve genliği ölçüldü.

Çalışmamızda kronik östrojen eksikliğinde spasyal hafızanın olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, kontrol grubu sıçanlarda overektomi yapılan hayvanlara göre daha yüksek ve uzun süreli yanıtların oluştuğu, elde edilen bu elektrofizyolojik bulguların aynı hayvanlarda uygulanan ve spasyal hafızayı ölçen Morris su tankı testi sonuçlarını destekler nitelikte olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipokampus, sıçan, östrojen, overektomi, Morris su tankı, CA1.

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

THE INVESTIGATION OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPAL NEURONS AND ITS RELATION TO THE LEARNING ABILITY

ABSTRACT

It is known that cognitive performance and learning ability in humans and experimental animals is affected by the levels of estrogen in the circulation. In the present study, investigation of whether the electrophysiological properties of hippocampal CA1 neurons differ from the control group and whether any changes in paralel in Morris water maze task, an indicative of the spatial memory.

Totally 24 Wistar Albino rats were used in the study. The rats were randomly divided into two groups. While sham operation was done to the first group of rats, the second group had bilateral ovariectomy.

After the Morris water maze tests were applied to the rats within the postop 5th week, the rats were taken to the streotaxic frame under urethane anesthesia. Tungsten bipolar stimulating electrode was placed to the medial perforant pathway, and the glass recording electrode filled with NaCl was inserted into the ipsilateral dentate gyrus. Excitatory postsynaptic potentials (EPSP) and population spikes (PS) from the dentate gyrus formed in response to stimulation of the medial perforant pathway were recorded through a patch-clamp amplifier. The slope and amplitude of these responses were measured.

It has shown in our study that spatial memory is disrupted following chronic ovariectomy. The results of the present study demonstrated in accordance with the literature that more prominent and longer responses were obtained from the control rats when compared to the ovariectomized group, and these findings were in paralel to the Morris water maze test results from the same animals.

Key words: hipocampus, rat, estrogen, ovariectomy, Morris water maze, CA1.

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

KISALTMALAR VE SİMGELER

AMPA	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionik asit
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CREB-1	cAMP response element binding
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenilat momo
cGMP	Siklik guanilat mono phosfhat
EPSP	Eksite edici postsinaptik potansiyel
HFS	High frekans stimülation
LTD	Uzun süreli baskılanma (Long-term depression)
LTP	Uzun süreli potansiyasyon (Long-term potentiation)
Mg	Magnezyum
MAPK	Mitojen aktive protein kinaz
mRNA	Mesenger ribonükleik asit
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NMDA	N-methyl-aspartate
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
PKC	Protein kinaz C
PS	Population spike

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

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Habitüasyon ve sensitizasyonun şematik görünümü é é é é é é é é é é é ...8

Şekil 2. Kısa dönem sensitizasyon é 8

Şekil 3. Limbik sistem içerisinde incelenen yapılar arasındaki bağlantılar é é é é é é 11

Şekil 4. Yüksek frekanslı uyarı (HFS) verildikten sonra mediyal perforan yolaktan alınan eksitatör postsinaptik uyarılma potansiyallerinin (fEPSP) eğimi. ñHFSò çubuğu yüksek frekanslı uyarı dönemini göstermektedir. Her bir grup için n=12. é é é é é é é é é ..23

Şekil 5. Mediyal perforan yolağa yüksek frekanslı uyarı (HFS) verilmesinin peşinden dentat girustan alınan populasyon yanıtları (PS). Her bir grup için n=12. é é é é é é é é é ..24

Tablo I. Kontrol grubu sıçanların (n=12) 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen toplam sürelerin grup içi karşılaştırılması é é é é é é é é é é ..é 20

Tablo II. Deney grubu (overektomize) sıçanların (n=12) 1., 2., 3.,4. ve 5. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen toplam sürelerin grup içi karşılaştırılması é é é é é é ..21

Tablo III. Kontrol ve deney grubu sıçanların deneyin 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerinde kaçma platformunu bulma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması (n=12) é é é é é é é é é .21

Tablo IV. Kontrol ve deney grubu sıçanların 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerde platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzde (%)si cinsinden değerlerinin (PYSYdeğerlerin) gruplar arası karşılaştırılması é 22

Tablo V: 90 dakikalık kayıt süresi boyunca 30 saniyede bir uyaran verilerek alınan kayıtlardan elde edilen 180 verinin beşer dakikalık periyotlarda alınan eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimlerinin ortalamaları (SD: standart sapma) é é é é é é é é é 25

Tablo VI: 90 dakikalık kayıt süresi boyunca 30 saniyede bir uyaran verilerek alınan kayıtlardan elde edilen 180 verinin beşer dakikalık periyotlarda alınan populasyon yanıtı ortalamaları (SD: standart sapma) é ...26

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

Dolaşımdaki östrojen hormonu sadece üreme ile direk ilişkili işlevlere sahip olmanın ötesinde, üreme ile ilişkisi olmayan bazı davranışsal etkilere de sahiptir. Deney hayvanlarında ve insanlarda bilişsel performans ve öğrenme yeteneğinin, üreme döngüsü veya deneysel olarak oluşturulan dolaşımdaki östrojen seviyesi değişiklikleri ile önemli ölçüde değiştiği bilinmektedir. Östrojenin bu bilişsel işlevleri etkileyen özelliği, overektomi yapılmış deney hayvanlarında veya östrojenin düzeyinin değiştiği dönemlerde gerçekleştirilen davranış testleri ve elektrofizyolojik bulguların karşılaştırılması ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Östrojenin iddia edilen ve yukarda kısaca tanımlanan etkisinin, östrojen eksikliği durumunda öğrenme deneyleri ile nasıl etkileşeceğine dair bir bilgi literatürde yoktur. Bu çalışmada, overektomize edilerek dolaşımdaki östrojen seviyesi düşürülmüş sıçanların hipokampal nöronların farklılaşmasının ve plastiselerinin, öğrenme deneylerinden sonra hangi yönde değişeceği sorusuna hipokampal elektrofizyolojik özellikler incelenerek yanıt aranması ve böylece literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2 Genel Bilgiler

2.1 Öğrenme

Öğrenme; görme, işitme, dokunma, tat ve koku duyuları ile algılanan uyarılar sonunda beyinde ilişkilendirme, tekrarlama gibi birden çok işlem ile gerçekleşir ve deneyime dayanarak davranış değiştirme, yeni bir bilgi kazanma yeteneğidir (1). Nörofizyolojik olarak öğrenme bir yakantı sonucu kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişikliklere bağlı olarak yeni sinaptik bağların kurulması ile açıklanmaktadır. Öğrenme kompleks bir fonksiyon olup, fizyolojik koşullardaki değişikliklerden etkilenir. Bu nedenle de organizmanın iç ve dış ortamını bozan, dinamik durumu rahatsız eden stres faktörlerinin özellikle endokrin sistem ve sinir sisteminde biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak organizmada çeşitli komplikasyonlara yol açarken öğrenmeyi de etkileyeceği düşünülür (2).

Davranış, beynin bir işlevidir ve öğrenmeyle şekillenmektedir. Öğrenmenin beyni nasıl etkileyerek davranışı değiştirdiği, yeni bilginin nasıl kazanıldığı ve bir kere kazanıldıktan sonra nasıl korunduğu sorularının yanıtları son yıllarda giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır.

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

Kapalı (implisit ya da prosedürel) hafıza; algılama ve motor ödevler içindir, bilinçdışıdır. Açık (eksplisit, epizodik ya da deklaratif) hafıza ise bilinçli, hatırlama gerektiren hafızadır. Kişi, yer, nesne ve olguları hatırlamak için gereklidir. Öğrenme santral sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere neden olmaktadır. En basit öğrenme formları habitüasyon, sensitizasyon, klasik şartlanma ve operan şartlanmadır. Bu öğrenme biçimlerinin hepsi de duyusal nörondaki nörokimyasal bir değişikliğin (eksitatör nörotransmitter salınmasında azalma ya da artma) sonucudur (3).

2.1.1 Habitüasyon (Alışma)

Kapalı hafızanın en basit formu olan habitüasyonda, hayvan zararsız bir uyaranın özelliklerini ve tekrarlayan uygulamalar sonucunda ona aldırış etmemeyi öğrenmektedir. Uyaran yinelendiğinde, duyusal nöronlarca oluşturulan monosinaptik uyarıcı potansiyeller giderek azalmaktadır. Sinaptik geçişteki bu azalmanın ise duyusal nöronların presinaptik terminallerinden salınan nörotransmitter miktarındaki azalmaya bağlı olduğu bulunmuştur (4).

2.1.2 Sensitizasyon (Duyarlılaşma)

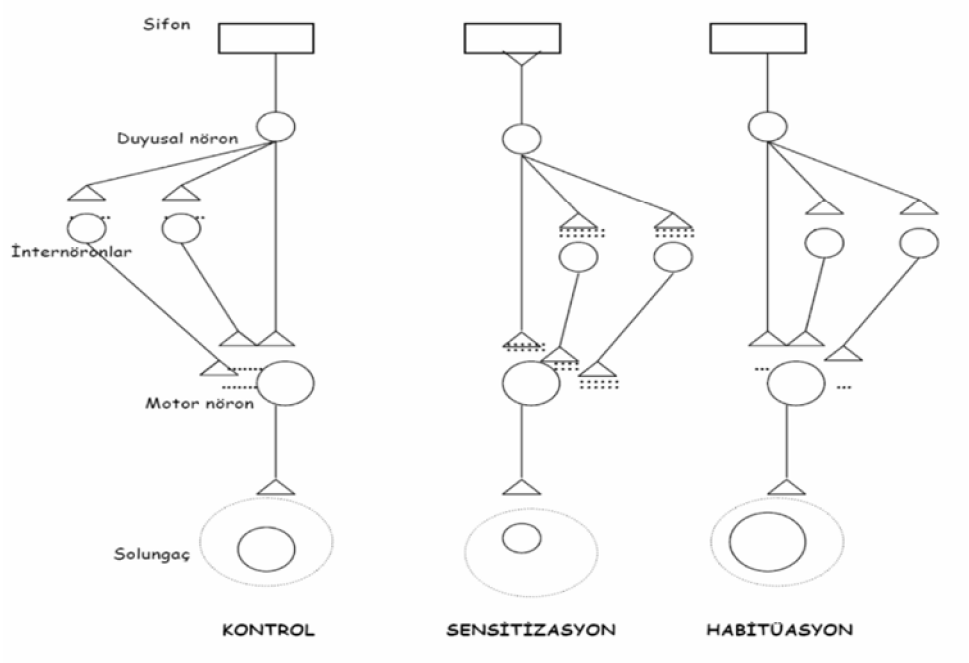
Sensitizasyonda habitüasyonun tersi biçimde, organizma zararlı bir uyarana maruz kaldığında hem o uyarana hem de zararsız başka uyaranlara daha güçlü cevap vermeyi öğrenmektedir (şekil 1). Sensitizasyon heterosinaptik bir süreçtir (5). Sinaptik gücün artması zararlı uyaranla aktive olan modülatör internöronlarla tetiklenmektedir. Modülatör internöronlar duyusal nöronların presinaptik terminalleri üzerinde akso-aksonik sinapslar oluşturmaktadır. Zararlı uyaran sonrası internöronlardan serotonin ve diğer nörotransmitterler salınmaktadır. Bu nörotransmitterler presinaptik bölgedeki reseptörlerine bağlandıktan sonra gen ifadesini değiştirerek dakikalar süresince duyusal nöronun terminallerinden transmitter salınımını artırmaktadır (şekil 2). Tekrarlayan uyaranlar ise bağlantılarda günler süren güçlenmeye neden olmaktadır (6).

2.1.3 Klasik şartlanma

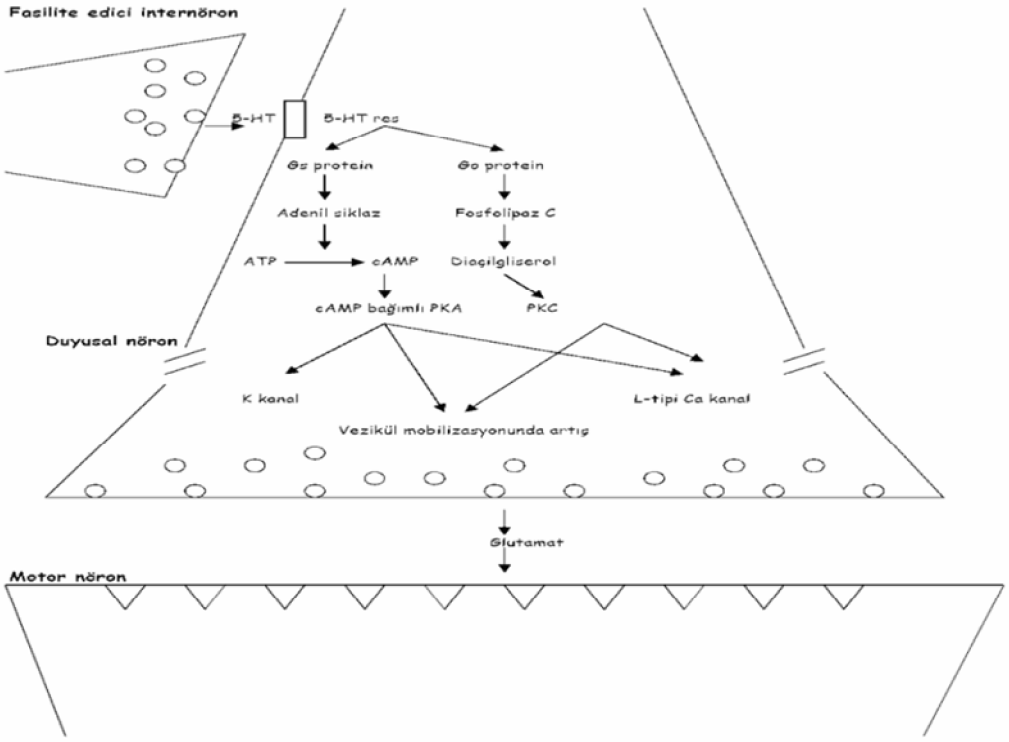
Klasik şartlanma sensitizasyondan daha karmaşık bir öğrenme türüdür. Bunda organizma bir tip uyaranı diğeriyle eşleştirmeyi öğrenmektedir. İlk olarak Rus fizyolog ve psikolog Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır. Davranışsal olarak nötral bir uyaran (şartlı uyaran) destekleyici bir uyaranla (şartsız uyaran) birlikte uygulandığında oluşmaktadır. Eğitimden

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

ir cevap oluşturur ancak şartlı uyaran oluşturmazken, ikisinin kritik arayla uygulanmasıyla yapılan eşitim sonrası, şartlı uyaran tek başına şartsız



şekil 1 Habitüasyon ve sensitizasyonun şematik görünümü



şekil 2. Kısa dönem sensitizasyon

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

uyaranın oluşturduğu refleks cevabı oluşturabilmektedir(7). Şartlı uyaran ve şartsız uyaranın kritik arayla duyusal nöronu uyarması daha büyük sinaptik fasilitasyona neden olmaktadır. Klasik şartlanmaya özel olan bu duruma aktivite bağımlılığı denmektedir (8). Aktivite bağımlı fasilitasyonun presinaptik ve postsinaptik bileşenleri vardır. Şartlı uyaran yolağındaki aktivite her aksiyon potansiyelinde presinaptik duyusal nörondan kalsiyum (Ca) akımına neden olmaktadır. Bu akım Ca-bağlayıcı protein olan kalmodulini aktive etmektedir. Aktive olmuş Ca/kalmodulin, adenil siklaza bağlanarak presinaptik bölgenin fasilite edici internörondan gelen serotonine olan cevabını ve cAMP üretimini artırmaktadır (9). Klasik şartlanmanın postsinaptik bileşeni ise duyusal nörona retrograd bir sinyaldir. Artık eskiden sanıldığının aksine, Apylsia gibi omurgasız hayvanlarda da klasik şartlanmanın postsinaptik bileşenlerinin var olduğu, bunun da omurgalılarda olduğu gibi N-methyl-aspartate (NMDA)'ya bağımlı uzun süreli potansiyasyon (LTP-long term potentiation) sonucunda olduğu bilinmektedir (10). Apylsia'da solungaç çekilme refleksinde postsinaptik motor hücrenin glutamat için iki tip reseptörü vardır: non-NMDA ve NMDA tip reseptörler. Hücre zarı istirahat potansiyelinde NMDA tip reseptör kanalı Magnezyumla (Mg) kapalı durumda olduğundan normal şartlarda ve habitüasyon ve sensitizasyon durumlarında sadece non-NMDA tip reseptörler aktive olmaktadır. Klasik şartlanmada ise şartlanmış ve şartlanmamış uyaran uygun şekilde eşleştiğinde, postsinaptik hücrenin depolarizasyonu Mg'u NMDA reseptöründen uzaklaştırmakta ve Ca hücre içine girmektedir. Ca geçişi, motor nöronda Ca bağımlı kinazları aktive etmekte, sonuçta duyusal presinaptik membrana retrograd bir mesajcı gönderilmektedir. Bu da transmitter salınımını artırmaktadır (11).

2.1.4 Operan şartlanma

Organizma klasik şartlanmada iki farklı uyaran arasındaki ilişkiyi öğrenirken, operan şartlanmada bir davranış ve onun karşılığı arasındaki ilişkiyi öğrenmektedir. Her ikisinin benzer nöral düzenekleri paylaştığı düşünülmektedir. Her ikisinde de zaman aralığı önemlidir (12).

Sensitizasyon ve Klasik şartlanmada Uzun Süreli Hafıza

Öğrenmenin çoğu türünde tekrarlayan eğitim kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüşmesine neden olmaktadır. Tekrarlayan eğitimin fizyolojik sonuçları en iyi sensitizasyon

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

itim dönemi dakikalar süren ve yeni protein sentezi gerektirmeyen kısa süreli sensitizasyona neden olurken, bek eğitim dönemi günler süren ve yeni protein sentezi gerektiren uzun süreli sensitizasyon oluşturmaktadır. Aralıklı eğitim ise haftalar süren sensitizasyon oluşturmaktadır. Kişanlarda epileptik nöbet veya kafa travmasi uzun süreli hafızayı etkilerken, kısa süreli hafızayı etkilememektedir. Hayvan deneylerinde protein veya mRNA sentez inhibitörleri kullanıldığında uzun süreli hafıza seçici olarak bozulmaktadır. Geçici kısa dönem hafızanın kalıcı uzun dönem hafızaya dönüşmesine yoğunlaştırma denmektedir. Uzun dönem kapalı hafızanın yoğunlaştırılmasında gen ekspresyonu, yeni protein sentezi ve sinaptik bağlantıların sayısının artmasından oluşan üç süreç vardır. Solungaç çekilme refleksinin uzun dönem sensitizasyon çalışmaları, serotoninin tekrar tekrar uygulamasi sonucunda Protein kinaz A'nın katalitik alt parçasının başka bir ikinci mesajcı kinazı aktive ettiğini göstermektedir. Bu kinaz hücre büyümesiyle ilişkili mitojen aktive protein kinazıdır (MAPK). Her iki kinaz da daha sonra duyusal nöronun çekirdeğine yer değiştirmektedir. Katalitik alt parça ise fosforile olarak CREB-1 (cAMP'ye cevap maddesini bağlayan protein) adı verilen transkripsiyon faktörünü aktive etmektedir. Bu aktivatör fosforile olduğunda CRE (cAMP'ye cevap maddesi) isminde bir maddeye bağlanmaktadır. MAPK aracılığıyla protein kinaz A'nın katalitik alt parçası CREB-2'nin inhibitör hareketini ortaya çıkarmaktadır. CREB-2 transkripsiyon baskılayıcısıdır. CREB-1'in ikinci ve daha önemli sonucu yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olan gen uyarılmasıdır (13).

Öğrenme ve belleğe alma işlemlerinin eş zamanlı olarak beyin korteksi, talamus, limbik sistem ve retiküler formasyon bölgelerini ilgilendirdiği bilinmektedir. Nöronal mekanizmaları tam olarak aydınlatılmayan öğrenme, çeşitli canlılar üzerindeki öğrenmeyle birlikte ortaya çıkan biyokimyasal, elektrofizyolojik ve morfolojik değişiklikler izlenerek anlaşılmaya çalışılmaktadır.

Bazı bilim adamları beyin korteksinin motor ve duysal sahaları dışında kalan bölgelerinin yalnızca belirli fonksiyonlara ayrılmış merkezler olmadığını savunmaktadırlar. Bu yaklaşım tarzında öğrenme ve belleğe alma gibi karmaşık fonksiyonların beyinde belirli merkezlerinin olmadığı belirtilmektedir. Ancak çeşitli duyu organlarından gelen sinyallerin son durağının temporal bölgedeki Hipokampus ve amigdala olduğu bildirilmektedir. Amigdalasi çıkarılmış

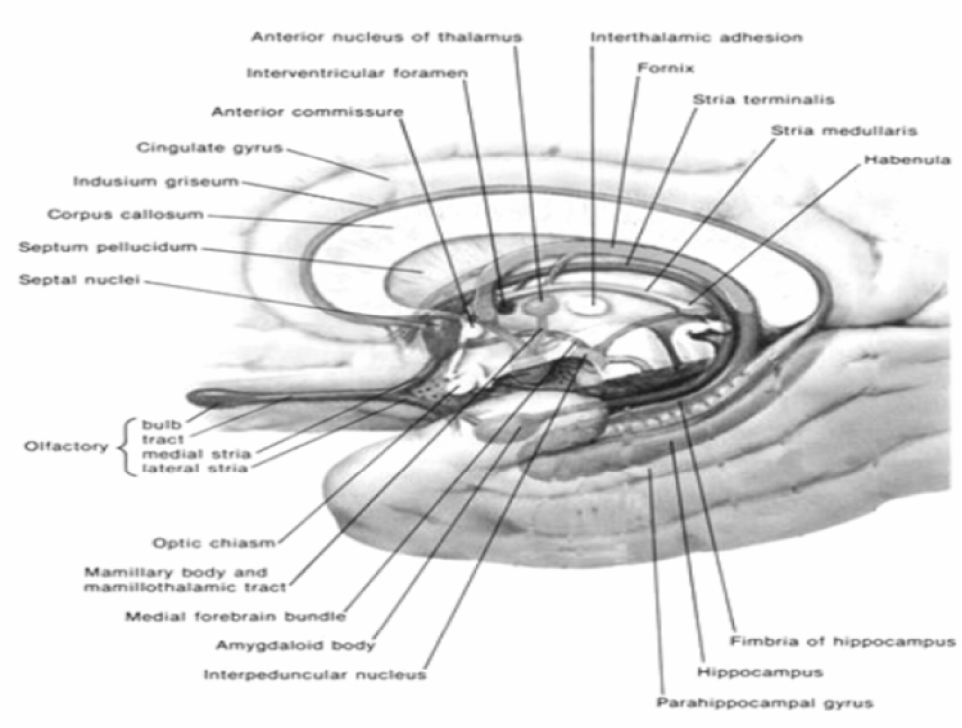
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

, hem amigdala hem de hipokampusu çıkarılmak hayvanlarda öğrenme ıklemi gerçekleşmez ve bellek şekillenmez (13).

2.2 HİPOKAMPUS

2.2.1 Anatomisi

Hipokampus, temporal korteksin lateral ventrikülünün alt boynuzunun tabanı boyunca uzanan, kıvrılmış bir gri cevher kabartısıdır (şekil 3). Hipokampuse bu ad, koronal kesitte denizatına benzediği için verilmiştir (14).



Şekil 3. Limbik sistem içerisinde incelenen yapılar arasındaki bağlantılar.

2.2.2 Hipokampusun Yapısı ve Fonksiyonları

Hipokampus, limbik sistem içerisinde önemli fonksiyonlarıyla odak noktasını oluşturmaktadır. Hipokampus ve ona bağlı temporal lop yapıları; serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimler gibi temel limbik sistem bölgeleriyle sayısız indirekt bağlantılar gösterir ve "hipokampal formasyon" adını alır. Hipokampus, hipereksitabilite özelliğine sahiptir. Hafif elektriksel uyarılmasında, uyarı bittikten sonra saniyelerce süren bir

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

ampüsün normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir. Hareket, yürüme ve diğer motor işlerde major rol oynamaktadır. Öğrenme ve hafıza, limbik sistem de dahil olmak üzere, SSS'nin birçok bölgeleri ile ilgili kompleks fonksiyonlardır. Yeni edinilen bilgilerin depolanmasında hipokampal formasyonun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hipokampusu etkileyen lezyonu olan hastalarda kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştürülemediği gözlemlenmiştir. Lezyonun sol hipokampusta olduğu zamanda daha çok sözel hafıza etkilenirken, sağda olduğu durumlarda görsel hafıza etkilenmektedir. Hipokampusun iki taraflı ablasyonunda kişi, hergün gördüğü insanların bile yüz ve isimlerini hatırlamayabilir. Ancak hiç ilgisiz, başka bir faaliyet sırasında bir anlık bir hatırlama olabilir (15).

Yüksek sistemli omurgalılarda açık hafıza deposunun en önemli yapılarından biri hipokampustur. Hipokampusun üç büyük yolağı vardır:

a. Perforan yolak: Entorhinal korteksten dentat girusun granüllü hücrelerine gitmektedir.

b. Mossy fiber yolak: Granül hücrelerinin aksonlarını içermekte ve hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır.

c. Schaffer kollateral yolak: CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin uyarıcı kollaterallerinden oluşmakta ve CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde sonlanmaktadır.

LTP omurgalılarda hafızada önemli olan nöral plastisitenin bir türüdür. LTP kısa, yüksek frekanslı bir uyaranı takiben postsinaptik nöronun kalıcı olarak depolarize olması anlamına gelmektedir. Hafızanın fizyolojik karşılığı olarak kabul edilir. LTP hafızada önemli işlevleri olduğu bilinen hipokampusta en belirgindir. LTP'nin altında yatan düzenek hipokampusun yukarda bahsedilen üç yolağında aynıdır.

Mossy fiber yolaktaki LTP presinaptiktir, uyaran sonrası presinaptik hücreye Ca akışına bağlıdır. Ca akışı, Ca/kalmodulin-bağımlı adenil siklazı aktive etmekte ve cAMP seviyesini artırmaktadır. cAMP seviyesinin artmasıda presinaptik nörondaki protein kinaz A'yı aktive etmektedir. Mossy fiber yolakta transmitter olarak glutamat salınmaktadır. Glutamat ise hedef piramidal hücrelerdeki NMDA ve non-NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu yolakta postsinaptik NMDA ve metabotropik glutamat reseptörlerinin blokajının ve postsinaptik Ca

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

haffer kollateral yolaşındaki LTP ise postsinaptiktir ve transmitter olarak glutamat kullanmaktadır. Schaffer kollateral yolaktaki LTP, NMDA tip glutamat reseptör aktivasyonuyla bakılar. Bu yolaktaki LTP pek çok afferent aksonun uyarılmasını gerektirmektedir. Bu duruma ikbirliği (cooperativity) denmektedir.

NMDA reseptör kanalından Ca'un geçebilmesi sadece iki durum bir araya geldiğinde mümkündür:

- Glutamat postsinaptik NMDA reseptörüne bağlanmalıdır,

- Postsinaptik hücrenin membran potansiyeli pek çok afferent aksonun aynı anda atılımesiyle kanalın ağzından Mg'u uzaklaştıracak kadar depolarize olmalıdır.

Ancak Mg uzaklaştığında postsinaptik hücreye Ca akımı gerçekleşmektedir. Ca akımı ile, Ca bağımlı serin-treonin protein kinazlar; Ca/kalmodulin bağımlı protein kinaz ve protein kinaz C, protein kinaz A ve tirozin protein kinaz aktive olmakta ve sinaptik geçiş sürekli bir şekilde artmaktadır. Schaffer kollateral yolağındaki LTP'nin oluşması için, yani postsinaptik hücrenin yeterince depolarize olması için hem presinaptik, hem de postsinaptik hücrenin beraber uyarılması gerekmektedir. Bu olguya birliktelik (associativity) denmektedir. Postsinaptik hücrede NMDA kanalları aracılığıyla Ca akımı sonrası presinaptik hücrede transmitter salınmasında da artış olmaktadır. Presinaptik hücrenin LTP'nin oluşumundan haberdar olması retrograd mesajcılarla olmaktadır(16,17).

Yeni yapılan farmakolojik ve genetik deneylerde nitrik oksit'in (NO) LTP'de retrograd haberci olabileceğine dair deliller bulunmuştur. LTP'nin oluşumunda NMDA reseptörleri dışında AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionik asit) glutamat reseptörlerinin duyarlılığında değişikliklik olması ve metabotropik glutamat reseptörlerinin ikbirliğinin gerektiğine de inanılmaktadır. Sodyum (Na+) kanalı olan postsinaptik AMPA reseptörlerinin aktivasyonu hücre dışından hücre içine doğru Na+ girişine neden olur. Hücre içinde artan Na+ yoğunluğu sonucu oluşan eksite edici postsinaptik potansiyel (EPSP), aksiyon potansiyeli oluşumuna ve sinir iletisinin sürmesine yol açar. NMDA reseptörleri, magnezyum (Mg++) iyonları tarafından voltaja bağlı olarak bloke edilirler. NMDA reseptörlerinin Mg++ blokajından kurtulup aktive olabilmeleri için postsinaptik membranın

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

e olmasē gerekir. Bunu da saglayan postsinaptik membranēn tetanik (HFS) uyarēlmasē ve AMPA reseptörlerinin devamlē aktivasyonu sonucu oluкan EPSP birikimidir (18). Aktive olan NMDA reseptörü aracēlēğ ē ile postsinaptik nöron içerisine Ca++ iyonu girer. Hücre içine giren Ca++, Ca++ / inozitol-3-fosfat duyarlē hücre içi kalsiyum depolarēnēn boкalmasēnē sağ lar. Postsinaptik nöron içerisinde yükselen Ca++ yoğ unluğ u, LTP oluкumu ile yakēndan ilikkilidir. Postsinaptik nöron içerisinde Ca++ seviyesinin yükselmesi, protein kinaz C (PKC) ve Ca++ / kalmodulin bağ ēmlē protein kinaz II enzimlerinin aktive olmasēna neden olur. Ca++ / kalmodulin bagēmlē protein kinaz II, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimini aktive ederek NO oluкmasēnē saglar. NO, postsinaptik nörondan difüzyon yolu ile presinaptik nörona geçerek (retrograd mesajcē) daha fazla glutamatēn sinaptik aralēğ a salēnmasēna neden olur (19). Sonuç olarak postsinaptik bölgede gittikçe artan Ca++ yoğ unluğ u ile aktive olan PKC, protein fosforilasyonu ile yeni reseptörlerin yapēmēna yol açar. Ayrēca postsinaptik membranda artan reseptör sayēsē membran yoğ unluğ unun artmasēna ve kalēcē morfolojik değ iкikliklere yol açar. Bu morfolojik değ iкiklikler, LTPônin baslēca özelligi olan sinaptik iletide kolaylaкmaya ve duyarlēlēk artēsēna neden olur. Farmakolojik olarak NOS inhibisyonu, glutamat aracēlēğ ē ile aktive olan NMDA reseptörlerinin uyarēlmasēnē engelleyerek sēçan hipokampusundaki hücrelerde meydana gelen LTP oluкumunu baskēlamaktadē (20). NMDA reseptörlerinin glutamaterjik stimulasyonu ile aktive olan cGMP, NOS enziminin farmakolojik inhibisyonu ile bloke olurken, Larjinin ile etkinliğ i artar (21). Ayrēca NOS aktivitesi ve bu aktivitenin sonucu olarak üretilen NO, LTP oluкumu için mutlaka gereklidir. NO ile etkilenen öğ renme ve bellek formasyonu MSSôde asetilkolin aktivasyonu ile güçlenir (22). NOS inhibitörlerinin sistemik ya da intrahipokampal verilmesi kemirgenlerin kullanēlēğ ē farklē deney düzeneklerinde öğ renme yetisini bozduğ u gösterilmiкtir (23). Paul ve arkadaкlarē yaptēklarē çalēкmalarda, NO donörleri ve NOS inhibitörleri kullanarak yaptēklarē çalēкmada sēçan beyninde NO seviyesinin yükseltilmesinin öğ renme ve belleğ i olumlu yönde etkilediğ ini, NOS inhibitörlerinin ise bellek iкlevlerini olumlu yönde etkilediğ ini göstermiкlerdir (24).

Uzun Süreli Potansiyasyonun Erken ve Geç Fazlarē

LTPônin de hafēza deposuna benzer fazlarē vardē. Erken LTP bir ila üç saat sürmekte ve yeni protein sentezi gerektirmemektedir. Dört veya daha fazla uyaran LTPônin en az 24 saat süren daha kalēcē fazēnē (geç LTP) tetiklemekte ve bu faz yeni protein ve RNA sentezi

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

her yolaklarında kısa dönem faz için gerekli düzenekler birbirinden farklıdır. Fakat uzun dönem faz her iki yolakta benzer görünmektedir. Her iki yolakta da geç faz LTP yeni mRNA ve protein sentezi gerektirmektedir ve cAMP-protein kinaz A-MAPK-CREB ileti yolağını kullanmaktadır. 24 Bu yüzden AMP'nin uyardığı MAPK aktivitesi nöral plastisite ve uzun süreli hafıza deposu için çok önemlidir. Kemiricilerde MAPK inhibitörlerinin cAMP'ye bağlı LTP'yi bozduğu gösterilmiştir.

2.3 Nöroplastisite

İnsandaki nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamın ikinci trimesterinin sonunda oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğum esnasında büyük ölçüde tamamlanmış olur. Doğumu izleyerek 6 yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. Ondört yaştan başlayarak sinaps sayılarında giderek bir azalma gözlenir (25). Bu azalma yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder. Eskiden sinaps sayılarında azalmanın yanısıra nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin de kaybolduğuna ve yeni nöronların oluşmadığına inanılırken bugün bu düşüncenin tam tersi kanıtlanmıştır.

Santral sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt "sinaptik plastisite" olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak "öğrenme" yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen "uzun dönem potansiyalizasyonu" (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler depresyon gibi olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden

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

eyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir.

Nöroplastisite ile nöronların dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde nöroplastik yanıtlarla ilişkili değişiklikler şöyle sıralanabilir:

a. Dendritlerde dallanmanın azalması veya artması

b. Dendritlerde kırılma

c. Dendrit boylarında uzama

d. Yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması

e. Var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi (artması veya azalması)

f. Yeni nöron oluşumu (Nörogenez)

g. Nöron ölümü (Apopitoz)

h. Temel beyin metabolitlerinde değişiklikler

i. Mevcut nöronların hayatta kalma sürelerinde değişiklikler

j. Mevcut nöronların stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması

k. Mevcut nöronların uyarıya karşı sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler

l. Nörotrofik faktörlerin etkinliklerindeki değişiklikler

Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile santral sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri, birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden şekillenme de bu etkenlere bağlıdır (26). Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenezde artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenezde azalmaya neden olur (27).

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

3.1 Çalışma grupları

Çalışma; Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden sağlanan ve vücut ağırlığı vücut ağırlığı 300,84±20,34 gr olan 5 aylık 24 adet dişi Wistar Albino sıçan ile gerçekleştirildi. Sıçanlar deney süresince (07.00 - 19.00) ı (19.00 - 07.00) olacak şekilde sırasıyla 12'şer saatlik aydınlık-karanlık döngüsü uygulanan ve ortam sıcaklığı 23± 2ºC de sabit tutulan kafeslerde barındırıldı.

Sıçanlar eşit sayıda ve rastgele olarak üç gruba ayrılarak Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde bulunan 48×27×20cm'lik kutularda 12/12 saatlik aydınlık karanlık döngüsünde tutularak su ve yemi normal şekilde verildi. Sıçanlar eşit sayıda ve rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki sıçanlara sadece cerrahi girişim uygulandı ve abdomen açıldıktan sonra kapatıldı (Sham kontrol). İkinci gruptaki sıçanların ise overleri cerrahi operasyonla çıkartıldı (overektomize). Hayvanlara 5 hafta iyileşmeleri için süre verildikten ve kronik östrojen eksikliği oluşması sağlandıktan sonra öğrenme deneylerine başlandı.

3.2 Morris Su Tankı Testi İle Yer Bulmanın Değerlendirilmesi

Deney hayvanlarının uzamsal öğrenme deneyleri Morris su tankı kullanılarak yapıldı. Bu tank 130 cm çapında, 45 cm yükseklikte metalden yapılmış bir havuzdur. Havuz, yarısına kadar kadar 26±2°C'ye kadar ısıtılmış su ile dolduruldu ve yukarıdan ince bir iple 4 eşit kadrana (kuzey, güney, doğu ve batı kadranları) ayrılacak biçimde bölündü. Havuza konan su, süt tozu ile bulanıklaştırıldı. Tank içerisine 10 cm çapında ve silindir şeklinde, öğrenme deneyleri sırasında suyun bir cm yüzeyinde, öğrenmenin test edilmesi periyodunda suyun bir cm altında kalacak şekilde ve havuz kenarından 20 cm uzaklıkta kuzeydoğu yönüne bir kaçış platformu yerleştirildi. Platform, sıçan üzerine çıktığında kendini emin hissedeceği ve pençelerini yerleştireceği lifli bir kumaş ile kaplandı. Duvarlara yüzme esnasında sıçanların çevreyi tanıyabilmeleri için görebilecekleri şekilde karton ipuçları asıldı. Kartonların üzerine kırmızı, beyaz ve siyah renklerde şekiller bulunmaktaydı. Birinci denemede sıçan, havuzun kuzey yönünden, diğer denemelerde ise sırasıyla doğu, güney, batı ve tekrar kuzey yönlerinden bırakıldı. Sıçanlar suya platformsuz yarı alanda ve platformun tam karşısından başka platform tarafına gelecek şekilde tankın kenarından 20 cm uzaklıktan suya bırakıldı. Böylece, platformsuz ve platformlu yarı alanda kat edilen mesafeden kaynaklanacak süre farklılığı ortadan kaldırıldı. Yer bulma öğrenmesinin değerlendirilmesi için; ardışık 5 gün süresince,

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

eki platformu bulma süreleri ve platformlu yarı alanda geçirdikleri süre arıtırıldı. Deneyler; sıçanlara sabah 9:00'ı 12:00 saatleri arasında, 30'ar dakika aralıklarla, günde 4 yüzdürme yaptırılarak ardıkık 4 gün öğrenme periyodu, 5. gün ise platform yerinden kaldırılmık olarak öğrenme periyodundaki ıklemler aynen uygulanarak test periyodu olmak üzere iki akamada yürütüldü.

Öğrenme fazı: Deneyin ilk 4 gününü olıkturmaktadır. Platformu bulmaları için ardıkık 4 gün (4 yüzdürme denemesi/gün) süresince uygulandı (28). Sıçanlar her gün ve her denemede güney kadrandan suya bırakıldı. Su içine bırakılan hayvanın gizli platformu bulması için 2 dakika yüzmesine izin verildi. Iki dakikalık süre içinde hayvanın platformu bulamaması durumunda, hayvan platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 30 sn süresince etrafı tanıması sağlandı. Yüzdürme denemelerinin tümünde, her bir sıçan için platformu bulana kadar geçen toplam süre ve platformlu yarı alanda geçirdikleri süre ölçüldü, platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri hesaplandı. Yüzdürme denmesinin sonrasında denek platform üzerinden alınarak kâğıt havlu ile kurutuldu.

Test Fazı: Deneyin beıkinci gününde platform kaldırıldı ve hayvanın 60 sn yüzmesine izin verilerek bu süre içinde önceden platform bulunan yarı alanda ne kadar süre geçirdiği değerlendirildi. Sıçanların önceden platform bulunan yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam süreye (60 sn) göre yüzdesi cinsinden değerleri hesaplandı. (29-32).

3.3 Elektrofizyolojik Kayıtlar

Sıçanlar üretan (1.5 g/kg ip) ile anestezi edildikten sonra stereotaksik alete alındı. Tungsten bipolar uyarıcı elektrot mediyal perforan yola ve sodyum klorür (NaCl) ile doldurulmuık cam kayıt elektrotu aynı tarafta dentat girusa yerleıtirildi. Mediyal perforan yolun uyarılmasına yanıt olarak dentat girusta oluıan eksitatör postsinaptik potansiyeller (fEPSP) ve popülasyon yanıtları (PS) bir akım-voltaj kıskaç yükselticisi kullanılarak kaydedildi. Bu yanıtların eğimi ve genliği ölçüldü.

Uzun dönemli etkinleıme için 10 dakika bazal kayıt alındıktan sonra 5 dk aralıkla tetanik uyaran (HFS; High frekans stimülation) (100 Hz, 1s) kalıbı uygulandı. Sonrasında her 30 saniyede bir uyarı verilerek EPSP yanıtları toplamda 90 dk süresince kaydedildi.

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

...i için, sıçanlar isofluoran ile uyutuldu ve dekapite edildi. Sıçanların beyinleri hızla çıkarılıp soğuk yapay beyin omurilik sıvısına (BOS) (mMol: 126 NaCl, 2,5 KCl, 2,4 $CaCl_2$, 1,3 $MgCl_2$, 26 $NaHCO_3$, 1,2 NaH_2PO_4 ve 6 glukoz, 295-300 mOsm) içerisine konuldu. %5 CO_2-%5 O_2 ile gazlandırıldı.

Hipokampus içeren koronal kesitler proje kapsamında alınan vibrotom ile hazırlandı ve kesitler infrared diferansiyel etkileşim kontrast optik ve kamerası bulunan mikroskopla ilişkilendirilmiş bir kayıt odacığına (500ml) alındı. Bu odacık yine proje kapsamında alınan vibrasyon izolasyon masası ve Faraday kafesini içermektedir. Kayıt odacığı oda ısısında 2ml/dk hızda yapay BOS ile perfüze edildi. Kesitlerin kayıtlara bakılamadan önce bir saat dengelenmesine izin verildi. Kayıt süresi 6 saatten az tutuldu.

Kaydedici pipetler cam mikrokapiller tüplerden bir pipet çekici ile hazırlandı (uç direnci 4-6ohm, iç-dış çapı 1,12 ve 1,5mm). mikropipetler iletken sıvıyla (nMol; 140 potasyum glukonat, 4 NaCl, 10 HEPES, 5 EGTA, 0,5 $CaCl_2$ ve 1$MgCl_2$, pH: 7,3-7,4, ozmolarite 280-285 mOsm) dolduruldu. Pipet hafif pozitif basınç altında 40× su immersiyon objektifli upright mikroskop kullanarak nöron içine sokuldu. Tüm hücre kayıtları hipokampusun CA1 bölgesinden en az 6 kesitte olacak şekilde proje kapsamında aldırılan Patch-Clamp kayıt ve analiz programı ile gerçekleştirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS 17.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda parametrik veya non parametrik testlerin seçimi, normalite testi sonucuna göre uygulandı.

Yer bulma öğrenmesinin değerlendirmesi için 1.,2.,3.,4. ve 5. günlerdeki platformu bulma süreleri ve 1.,2.,3.,4. ve 5. günlerde platformlu yarı alanda geçirilen sürenin toplam süreye göre yüzdelerinin gruplar arası farkının karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. Bu değerler in grup içi karşılaştırmalarında, normalite testine göre tekrarlı ölçümlerle ANOVA veya Friedman testi, post hoc test olarak Tukey veya Dunn testi ile istatistiksel analizi yapıldı.

Elektrofizyolojik kayıtların istatistiksel analizleri veriler Kruskall Wallis testini takiben Mann Whitney U testi ile yapıldı, post hoc test olarak Tukey testi kullanıldı.

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

4.1. Morris Su Tankēi Testi Sonuçlarē

Tablo I ve IIôde görüldüĵ ü üzere kontrol ve deney grubu için kaçma platformunu bulma süreleri açēsēndan deneyin öĵ renme fazēolan 1.,2.,3.,4. ve 5. günleri karkēlaktērēldēĵ ēnda grup içi farklēlēk anlamlē bulunmuktur (p<0,05).

Kontrol ve deney grubu sēçanlarēn deneyin 1., 2., 3.,4. ve 5. günlerinde kaçma platformunu bulma sürelerinin gruplar arasē karkēlaktērēlmasē Tablo IIIôde sunulmuktur.
Kontrol ve deney grubu sēçanlarēn Morris Su Tankēônēn platformlu yarē alanēnda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzde (%)si olarak deĵ erlerinin öĵ renme ve test fazē için gruplar arasē karkēlaktērēlmalarē Tablo IVôde sunulmuktur.

Tablo I. Kontrol grubu sēçanlarēn (n=12) 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerde kaçma platformunu bulmalarē için geçen toplam sürelerin grup içi karkēlaktērēlmasē

Deney Günleri	Kaçma Platformunu Bulma Süresi (sn) (X ± SD)
1.gün	19.32 ± 11.26*
2.gün	10.75 ± 4.56*
3.gün	6.75 ± 3.07y§
4.gün	7.09 ± 3.17y§
5.gün	6.62 ± 2.98y§

F = 12.35

* : Diĵ er günlerdeki deĵ erler ile karkēlaktērēldēĵ ēnda p < 0.05

y : 1.gün deĵ eri ile karkēlaktērēldēĵ ēnda p < 0.05

§ : 2.gün deĵ eri ile karkēlaktērēldēĵ ēnda p < 0.05

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

) sıçanların (n=12) 1., 2., 3.,4. ve 5. günlerde kaçma platformunu bulmalarına için geçen toplam sürelerin grup içi karşılaştırılması

Deney Günleri	Kaçma Platformunu Bulma Süresi (sn) (X ± SD)
1.gün	22.45 ± 8.75*
2.gün	12.21 ± 4.81y
3.gün	8.72 ± 2.84y
4.gün	8.36 ± 3.91y
5.gün	8.15 ± 3.76y

F = 16.76

* : Diğer günlerdeki değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

y : 1.gün değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Tablo III. Kontrol ve deney grubu sıçanların deneyin 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerinde kaçma platformunu bulma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması (n=12)

	Kaçma Platformunu Bulma Süresi (sn) (X ± SD)		
Deney Günleri	**Kontrol Grubu (n=12)**	**Deney Grubu (n=12)**	**p**
1.gün	19.32 ± 11.26	22.45 ± 8.75	> 0.05
2.gün	10.55 ± 4.56	12.21 ± 4.81	> 0.05
3.gün	6.75 ± 3.07	8.72 ± 2.84	> 0.05
4.gün	7.09 ± 3. 17	8.36 ± 3.91	> 0.05
5.gün	6.62 ± 2.98	8.15 ± 3.76	> 0.05

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

çanların 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerde platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzde (%)si cinsinden değerlerinin (PYSY'lerin) gruplar arasında karşılaştırılması

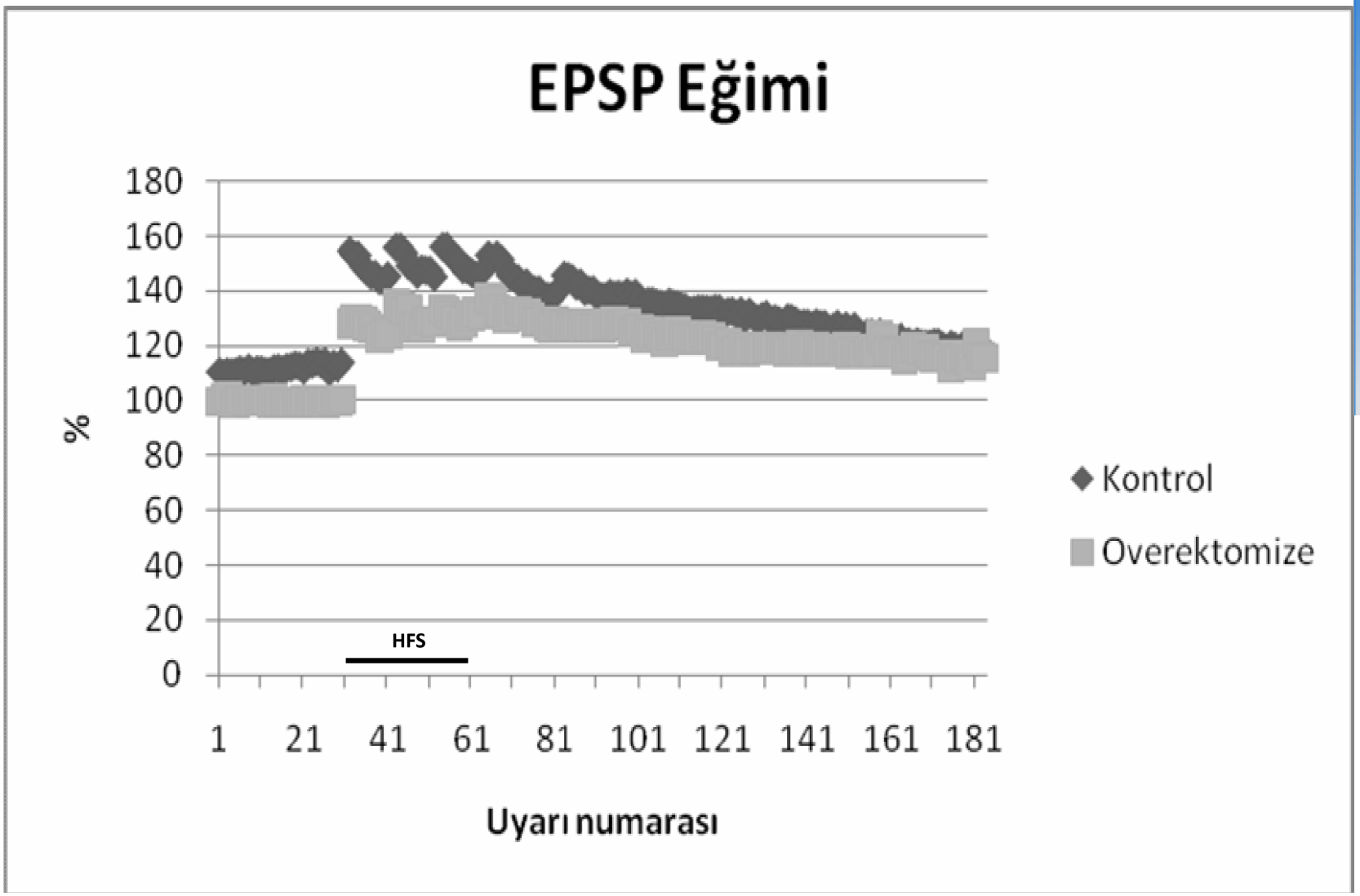
	Platformlu Yarı Alanda Geçirdikleri Süre (X ± SD)		
Deney Günleri	**Kontrol Grubu (n=12)**	**Deney Grubu (n=12)**	**p**
1.gün	48,69±11,08	46,14±8,06	> 0.05
2.gün	61,16±6,70	45,77±13,84	> 0.05
3.gün	52,83±7,62	44,76±8,87	> 0.05
4.gün	57,62±5,37	43,2±5,99	> 0.05
5.gün	57,62±5,37	43,2±5,99	> 0.05

4.2. Elektrofizyolojik Kayıtların Sonuçları

Çalışmanın kayıtlarından elde edilen veriler aşağıda şekil 4. ve şekil 5.'te sunuldu. 90 dakikalık kayıt süresi boyunca 30 saniyede bir uyaran verilerek alınan kayıtlardan elde edilen 180 verinin beşer dakikalık periyotlarda alınan ortalamaları (ortalama±standart sapma) Tablo V ve VI'da sunuldu.

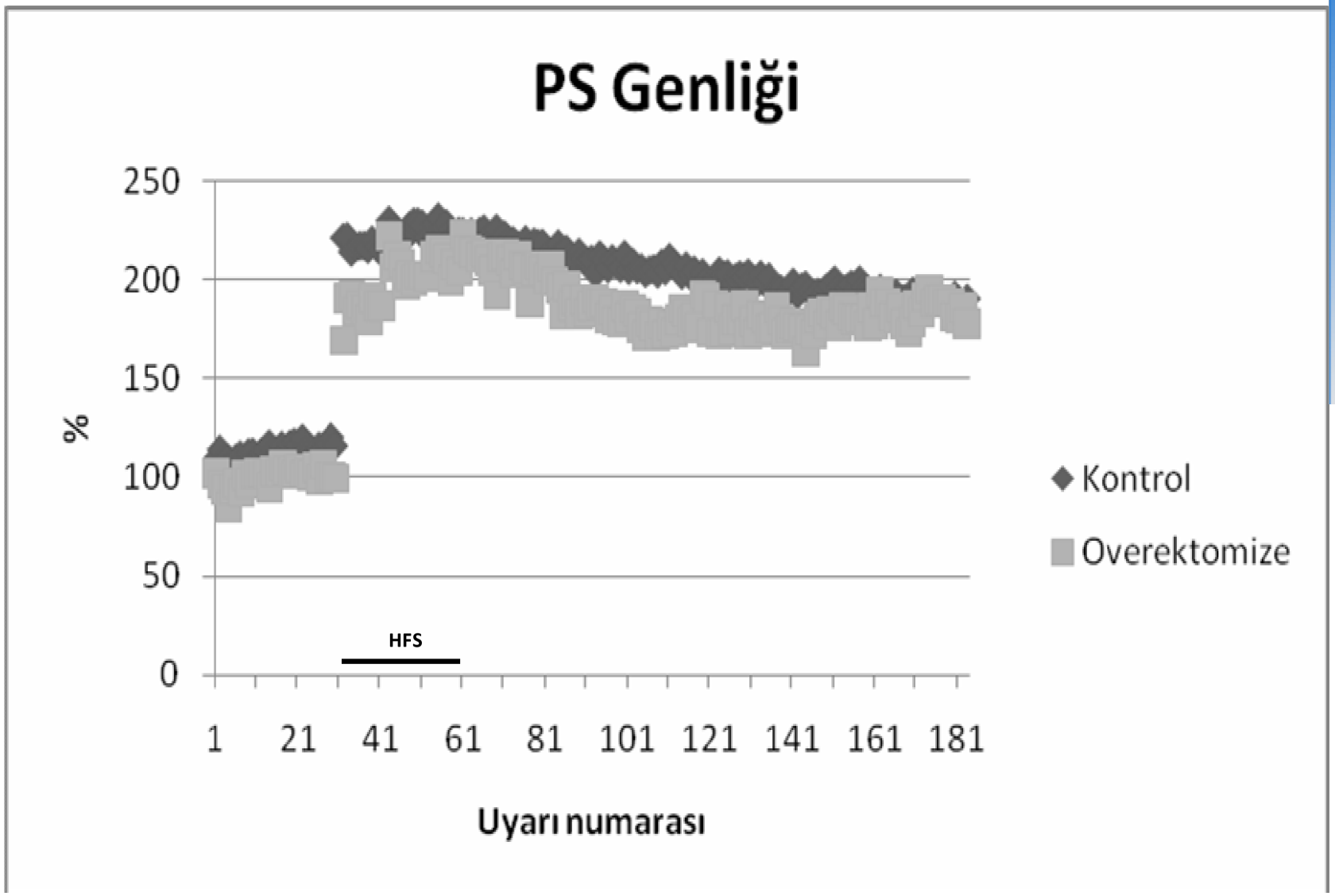
Overektomi yapılan sıçanlara göre kontrol grubundaki hayvanlarda daha yüksek ve uzun süreli yanıtların oluştuğu gözlendi.

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



ŞEKİL 4. Yüksek frekanslı uyarı (HFS) verildikten sonra mediyal perforan yolaktan alınan eksitatör postsinaptik uyarılma potansiyallerinin (fEPSP) eğimi. HFS çubuğu yüksek frekanslı uyarı dönemini göstermektedir. Her bir grup için n=12.

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



ŞEKİL 5. Mediyal perforan yolağa yüksek frekanslı uyarı (HFS) verilmesinin perkinden dentat girustan alınan populasyon yanıtları (PS). Her bir grup için n=12.

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

a 30 saniyede bir uyaran verilerek alınan kayıtlardan elde edilen 180 verinin beker dakikalık periyotlarda alınan eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimlerinin ortalamaları (SD: standart sapma).

	EPSP GENLİĞİ			
	Kontrol		Overektomize	
Uyaran	ortalama	SD	Ortalama	SD
5	110,39	2,00	99,97	4,91
10	111,17	1,89	100,16	2,91
15	111,19	1,86	99,94	3,60
20	112,29	2,24	99,44	2,61
25	113,38	2,83	99,51	2,78
30	112,91	2,93	99,85	3,08
35	152,39	8,99	129,06	11,70
40	145,37	7,58	125,33	7,72
45	152,75	8,26	131,60	14,60
50	147,95	7,82	128,50	14,35
55	151,19	8,75	130,91	17,97
60	150,28	9,18	129,54	21,91
65	147,89	8,42	132,99	23,24
70	149,95	8,96	132,62	19,11
75	142,87	7,56	131,20	18,92
80	138,90	8,37	128,10	18,92
85	143,06	8,29	127,62	16,49
90	141,05	7,79	126,85	15,58
95	138,25	8,46	127,39	14,26
100	138,72	8,75	126,53	14,19
105	136,03	7,90	124,65	13,35
110	135,09	8,70	123,35	12,03
115	133,50	7,89	123,00	14,47
120	133,38	7,62	122,27	14,86
125	132,20	8,15	119,07	14,95
130	130,62	8,20	118,73	16,07
135	129,35	8,00	118,95	15,54
140	129,08	8,26	118,56	16,19
145	127,86	8,70	119,10	15,47
150	126,52	8,47	118,77	15,55
155	124,88	8,22	117,80	15,23
160	123,93	8,86	120,00	18,49
165	121,94	9,93	116,37	19,30
170	120,84	9,54	118,41	17,77
175	120,38	9,73	115,05	19,13
180	119,56	10,47	115,25	19,61

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

boyunca 30 saniyede bir uyaran verilerek alınan kayıtlardan elde edilen 180 verinin beşer dakikalık periyotlarda alınan populasyon yanıtı ortalamaları (SD: standart sapma).

	Populasyon Yanıtı			
	Kontrol		Overektomize	
Uyaran	mean	SD	mean	SD
5	109,30	5,73	94,24	14,10
10	110,07	4,74	97,75	10,40
15	112,83	3,92	100,79	11,07
20	115,15	5,70	103,32	11,22
25	114,69	5,10	102,77	10,52
30	116,48	4,11	101,13	10,84
35	218,13	22,57	184,13	64,36
40	217,09	22,30	186,01	40,45
45	223,33	23,70	206,91	53,35
50	225,57	22,20	201,83	50,64
55	227,02	22,59	207,66	57,89
60	225,22	22,81	207,40	63,07
65	223,28	22,83	215,91	68,97
70	222,49	22,10	206,30	64,25
75	218,62	23,76	209,12	59,79
80	218,17	22,44	202,15	60,74
85	214,25	20,59	197,08	60,94
90	211,51	22,37	189,11	51,59
95	208,73	21,40	187,24	56,71
100	208,36	22,00	182,11	51,89
105	205,36	21,80	179,41	46,77
110	204,98	21,16	175,39	43,02
115	206,55	21,46	179,82	48,16
120	201,42	21,36	183,78	51,21
125	200,73	22,36	178,36	49,29
130	200,76	21,57	178,75	47,63
135	199,87	20,81	178,13	51,07
140	193,90	20,38	177,83	51,95
145	195,41	20,02	173,51	53,65
150	193,88	19,99	179,74	60,25
155	196,51	20,11	182,46	53,45
160	195,69	20,70	180,66	58,38
165	191,95	20,46	185,84	61,20
170	191,14	19,85	179,19	59,91
175	190,74	20,43	189,14	59,36
180	189,65	20,30	187,49	62,77

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

5 Tartışma ve Sonuç

Kadın ve erkekler arasında çeşitli bilişsel işlevlerde, özellikle de mental rotasyon gibi uzamsal işlevlerde performans farklılıkları olduğu gösterilmiştir (33,34). Fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile konu, performans farklılıklarının altında yatan beyin aktivasyon kalıplarındaki cinsiyete bağımlı farklılıklara odaklanmıştır.

Cinsiyete özel beyin aktivasyonu, sıklıkla konuşma alanı ile ilgili olarak çalışılmıştır. Bazı çalışmalar beyin aktivasyon kalıplarının erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla lateralize olduğunu göstermektedir (35). İki farklı araştırma grubu, daha önceden öğretilmiş emosyonel uyarıcı resimlere karşı amigdala aktivasyonunun, kadınlarda erkeklere göre daha fazla sola lateralize olduğunu göstermişlerdir (36,37).

Asimetrik amigdala aktivasyonu kalıbı pozitif yüz duygularını test eden çalışmasıyla Killgro ve Yurgelun Todd tarafından da doğrulanmıştır(38). Bell ve çalışma grubu bir çalışma belleği iki sırasında sağ paryetal ve oksipital loblarda erkeklerde kadınlara göre daha geniş fMRI aktivasyon kümesi bulmuşlardır(39). Bir başka fMRI çalışmasında dört farklı çalışma belleği iki kullanılarak prefrontal korteksin kadınlarda sola, erkeklerde sağa daha fazla lateralize olduğu gösterilmiştir(40).

Jordan ve arkadaşları mental rotasyon testi ile yaptıkları fMRI çalışmasında özellikle paryetal ve premotor kortekste, bunlara ek olarak temporal ve presentral alanlarda da kadın ve erkek beyinlerinde iş ilişkili farklı aktivasyon kalıplarının olduğunu belirtmişlerdir (34). Son iki çalışmada (40,41) beynin aktivasyonundaki cinsiyet ilişkili farklılıkların farklı bilişsel stratejilerin sonucunda oluştuğu ileri sürülmüştür.

McGlone ve Kertesz tarafından yapılan çalışma ile erkeklerin bilişsel stratejiler için sağ hemisferi ve nonvertebral sistemleri, kadınların ise sol hemisferi ve verbal sistemleri tercih ettikleri gösterilmiştir (42,43). Bir başka çalışmada ise Morris su tankının sanal gerçeklik modeli kullanılarak kadınların erkeklerden farklı bilişsel stratejileri kullandıkları belirtilmiştir (44).

Bilişsel stratejilerin beyin aktivasyon kalıpları üzerine olan etkisi fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (45,46). Stephan ve arkadaşları sözel işlerde sola lateralize olmuş

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

rik ıklerde aktivasyonun sağa lateralize olduğunu saptamışlardır. Farklı bir çalışmada kontrol ve süper bellekli kişileri karşılaştırdıklarında, süper bellekli kişilerin sağ hipokampusunda bellek ışı ile ilişkili artış gözlemişlerdir. Araştırmacılar bu sonucu özel özel bir bellek stratejisinin kullanılması ile ilişkilendirmişlerdir (47ï 51).

Temel nöral süreç ve davranışlarda cinsiyet farklılıkları konusunda çok sayıda çalışma vardır. Memeli cinsiyetleri arasındaki en önemli farklılıklardan birisi, fetal erkeğin testislerindeki primordial gonadların farklılaşmasını uyaran proteinlerin Y kromozomu üzerindeki genlerinin ifade edilmesidir (ekspresyon). İlk yapılan çalışmalarda araştırmacılar türe özgü kritik periyodlar sırasında, erişkinlerdeki türe özgü cinsel yanıtların temelinde yatan testosteron veya testosteron metabolitleri gibi erkeklik hormonlarının beyni, HPA aksını ve davranışı maskülenize ettiklerini bulmuşlardır (52).

Çeşitli çalışmalar sonucunda hormonların nöroendokrin etkileri olduğu anlaşılmıştır. Beyin, spinal kord ve periferik sinirlerde ovaryan hormon reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir (53). Beyinde amigdala, hipokampus, korteks, bazal ön beyin, serebellum, locus seruleus, orta beyin yarığı nukleusu, glia hücreleri ve santral gri dokuda östrojen reseptörleri bulunur. Bu bölgeler hafıza, kognitif fonksiyonlar ve psikofizyolojik iyilik hali üzerine etkili alanlardır. Östrojenin genomik etkisi nöronlara uzun süreli etki ile intrasellüler reseptörlere etki eder, gen transkripsiyonu ve protein sentezini düzenler. Östrojen nöropeptid ve nöroaktif maddelerin sentez, ekspresyon ve reseptör aktivitelerini düzenler. Ayrıca uyarılabilirlik, sinaptik fonksiyon ve nöronal morfolojiyede etki eder. Östrojenin non genomik etki mekanizmasını açık değildir. Bu yolla direkt membranı etkileyen liganda bağlı iyon kanallarını ve ikinci mesajcı sistem olan G proteini üzerinden etki eder (54).

Östrojen nöron gelişimini sağlar, nöron hücre atrofisini önler, sinaptik iletiyi düzenleyici etki yapar. Östrojen azaldığında sinaptik iletide ve nöronlarda yapısal anlamda değişiklik oluşur. Östrojen ayrıca total serebral ve serebellar kan akımı hızını düzenleyerek serebral glukoz metobolizmasına katkıda bulunur. Östrojen kolin asetil transferaz enziminin sentezi için gereklidir. Bu enzim asetil kolin yapımında kullanılır. Asetil kolin kolinerjik tonus gelişiminde, hafıza ve öğrenmede anahtar rol oynar. Östrojen aynı zamanda nörotik onarım

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

r olan sinir büyüme ve beyin kökenli nörotropik faktörlerin yapımını arttırır. Gözlemler göstermiştir ki endojen ve eksojen östrojen dalgalanmaları ile kadınların kognitif fonksiyonları arasında ilişki vardır ve bu ilişki sürecine beyin hayat boyu maruz kalır.

Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği hafıza bozukluğunun kaynağıdır. Yapılan nörofizyolojik testlerde, östrojenin özellikle verbal hafıza ve akıcılıkla ilişkili olduğu, postmenopozal dönemde yeni materyal öğrenimlerine katkıda bulunduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda HRT nin nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkisinin ortaya konması ile bu tez desteklenmiştir. Östrojen nöronları beta amiloid birikimi ve toksinler gibi oksidatif stres ajanlarının etkisinden korur(55,56).

GABA, ACH, serotonin, noradrenalin ve melatonin düzeylerine etki eder. Östrojen azlığı ile noradrenerjik ve dopaminerjik sisteminde azalma nedeniyle hareket ve zekâ kontrolü bozulur. Östrojenin adrenerjik ve serotonerjik sisteme etkisi ile mood ve zekâ kontrolü sağlanır. Kolinerjik sisteme etkisi ile kognitif fonksiyon ve verbal hafızaya etkisi vardır. Opioid sistemi etkileyerek beta endorfin düzeyini azaltır, bu şekilde sıcak basmaları, mood, davranış psikolojisi ve nosiseptif uyaran cevabını etkiler. Östrojen davranış ve nöroendokrin fonksiyonları olan nöropeptid Y, galanin ve GnRH düzeylerini arttırır. Nörosteroidleri arttırarak stres cevabı, uyku, hafıza ve depresyon durumunun kontrolüne katkıda bulunur (54,57).

Progesteron kullanımı östrojen reseptörlerini down regülasyona uğratır ve bu şekilde östrojenin bir kısım yararlı etkilerini önleyebilir. Ancak gösterilmiştir ki östrojen bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlara ve bunların hipokampus ve korteksteki projeksiyonlarına olan etkisi progesteron tarafından azaltılamamaktadır. Mood üzerine olan etki konusunda östrojenler ve progesteronlar zıt etki yapmaktadır. Östrojenler mood üzerine pozitif etki yaparken progesteronlar negatif etki ederler. Östrojenin mood üzerine düzeltici etkisi serotonerjik sistem ile ilişkilidir. Östrojenler hipotalamik nukleuslarda serotonin re- uptake transporter kodunu taşıyan gen bölgelerinin ekspresyonunu arttırmaktadır (56,58) . Östrojen aynı zamanda bir serotonerjik agonisttir. Serotonin sentezini ve onun metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asit düzeyini arttırır. Östrojen MAO enzim yıkılma hızını da arttırarak serotonin yoğunluğunu arttırır. Ayrıca deneysel veriler, östrojenin triptofanı albüminden

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

ık daha fazla triptofan bulunmasını sağladığını göstermektedir (59).

Östrojen, nöroaktif bir steroiddir ve beyinde hafızayı direk olarak etkileyen serebral korteks, hipotalamus, hipofiz ve amygdala ile hipokampusun oluşturduğu limbik sistemde reseptörleri bulunur. Östrojen beyinde nöroanatomik yapıyı ve nörofizyolojik işleyişi etkiler. Nöroanatomik olarak sinaptogenezi stimüle ederek özellikle hippokampal nöronlarda dendrit uçlarının kalınlığını arttırır. Bu artış hippokampal bölgelerden biri olan CA1'de özellikle belirgindir ki bu bölge hafıza için son derece önemlidir ve Alzheimer hastalığında öncelikle tutulur. Nörofizyolojik olarak kolinerjik sistem üzerine, asetil kolin transferaz sentezini uyararak olumlu yönde etki eder. Aynı zamanda tirozin hidroksilaz aktivitesini arttırarak noradrenalin salınımını uyarırken monoamin oksidaz aktivitesini azaltır ve böylece serotonin katabolizmasını azaltarak kadınlarda depresif ruh halini ortadan kaldırır (60).

Östrojen yukarıda kısaca üzerinde durduğumuz tüm nörofizyolojik etkileri bazı nörotransmitterler ve nöropeptitler üzerinde gerçekleştirir. Bu mediatörlerden biri sıklıkla araştırılmıştır; nitrik oksit (NO). NO beyinde damar endotelinden ve nöronlardan salgılanırken nöronlar arasında ileti amaçlı, nörotransmitter olarak işlev görür. Ancak özellikle beyin dokusunda ve beynin vasküler yapılarında NO ölçümü zor bir modelleme gerektirmektedir (61).

Diğer taraftan şimdiye kadar, menopozda ortaya çıkan östrojen eksikliği ve bu eksikliğe bağlı beyinde meydana gelen histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler, yaşlanma sürecinin etkileri sıklıkla hippokampal bölgelerden CA1 ve CA2'de sinaptik plastisitede ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişimlerin incelenmesi hayvan çalışmaları ile araştırılmıştır (62). Bunun dışında yine hayvan çalışmalarında biyokimyasal parametre olarak beyin dokusunda NO ve östrojen arasındaki ilişkiyi gösteren tek çalışma Mc Neill ve arkadaşları tarafından 2002'de yayınlanmıştır (63).

Kişsanlar üzerinde ise postmenopozal olgularda östrojen tedavisinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi incelenmiş ancak 1960'dan beri yapılan bu çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 2002 yılında yayınlanan ve bugün hormon tedavisi için bir kilometre taşı kabul edilen Women's Health Initiative (WHI)'ün bilişsel işlevleri inceleyen alt grubunun analizinde

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

rine olumlu etkisinin olmadığı iddia edilmiştir. Ancak çalışmanın tartışma bölümünde yazarlar, 60 yaş üzeri östrojen verilen olgularda beyin damar yapılarında mikrotrombüsler meydana geldiği ini ve bunun beynin kanlanmasını olumsuz etkileyerek (östrojenin NO düzeyini beyinde vasküler sistemde arttırsa bile) bilişsel fonksiyonlarda olumlu bir etkileşimi engelledi ğini ileri sürmüşlerdir (64). Benzer tartışmalar postmenopozal östrojen tedavisi ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişki içinde geçerlidir.

Normal beyin yaşlanmasına, beyin yapısında, fonksiyonunda ve metabolizmasında olan değişiklikler eşlik eder ve bu yaşlanmada önemli cinsiyet farklılıkları vardır. Örneğin ventriküler hacimdeki artış, erkeklerde 5. dekadda (65) kadınlarda ise 6.dekadda başlar. Beyin atrofisinin erkeklerde kadınlardan daha önce başladığı ileri sürülür. Bununla birlikte atrofi prossesi bir kez başladı mı, kadınlarda yaşla birlikte daha hızlı olmaktadır (66). Murphy ve çalışma arkadaşları yaşla ilişkili beyin dokusu kaybının, tüm beyinde özellikle frontal ve temporal loblarda, erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu, oysa kadınlarda hippokampal ve parietal loblardaki beyin dokusu kaybının erkeklerden daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (67).

Pozitron Emisyon Tomogrofisi (PET) ve 18F-2 fluora-2deoxy-D glukoz (FDG) ile yapılan çalışmalarda hippokampus, talamus, Broka alanı, pariatal ve temporal loblarda glukoz metabolizması üzerine olan yaşla ilgili etkilerin, önemli cinsiyet farklılıkları gösterdiği belirtilmiştir (62). Örneğin erkeklerde hippokampal metobalizmada yaşla ilişkili olarak bir azalma olmamasına rağmen kadınlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Normal beyin yaşlanmasında izlenen bu cinsiyet farklılığından, seks kromozomları ve seks steroidleri sorumlu tutulmuştur.

Östrojenlerin insan beyninin gelişimi üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. X kromozomu ve seks steroidlerinin beyin üzerine olan etkilerini araştırmada Turner sendromu biyolojik model olarak kabul edilir. Turner sendromlu hastaların çoğu pur karyotipe sahiptir (45, X). Bununla birlikte diğerleri mozaik karyotipe sahiptir (45,X/46 XX veya 45, X/47 XXX). Hem pur hem de mozaik karyotipe sahip Turner sendromlu hastalarda over gelişim kusurundan dolayı ovarian östrojen produksiyonu yoktur. Bu hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MR) çalışmalarında kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hippokampus hacminde, paraoksipital, lentiküler ve talamik nukleuslarında bilateral olarak önemli oranda azalma olduğu

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

beyin glukoz metabolizmalarında da azalma meydana geldiği rapor edilmiştir (69).

Östrojenler hippokampustaki dendritik ve sinaptik uçların yoğunluklarını artırır ki bu bölge hafıza fonksiyonları için son derece önemlidir. Ayrıca bu bölge Alzheimer hastalığında büyük oranda etkilenmektedir. Örneğin sıçanlarda bilateral overektomiyi takiben CA1 piramidal hücrelerde dendritik uçların yoğunluksinde önemli oranda azalma olduğu izlenir. Bununla birlikte östrojen verilmesiyle bu durum önlenebilir. Sinaptik uç yoğunluksi dolaşımdaki östrodiol seviyesi ile yakın ilişki halindedir (70). Yakın zamana kadar nöronal fonksiyonu etkileyen dendritik değişikliklerin östrojen ile nasıl uyarıldığı belirsiz iken yeni çalışmalarda östrojenin hippokampal nöronlarda NMDA reseptörlerini artırdığı ve aynı bölgelerde dendritik uçlarda da artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum oldukça önemlidir çünkü NMDA reseptörleri membran proteinidir ve uyarıcı nörotransmitter olan glutamattan gelen sinyalleri tespit eder. Bugün östrojenle uyarılmış bu yeni uçların NMDA tip sinapslarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (71,72).

Östrojenin nörotransmitterler üzerine olan etkileri oldukça önemlidir. Çünkü nörotransmitter sistemleri nöropsikiyatrik hastalıkların patolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Örneğin kolinerjik fonksiyonlardaki yetmezlik Alzheimer hastalığında tanımlanmış, serotonerjik aktivitede azalma depresyondan sorumlu tutulmuş ve dopaminerjik aktivitedeki artış şizofreninin bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Bundan başka postmenopozal kadınlardaki dolaşımdaki düşük östrojen seviyeleri dopaminerjik sistem üzerine olan etkilerinden dolayı geç başlangıçlı şizofreniye, kolinerjik sistem üzerine olan etkilerinden dolayı Alzheimer hastalığına predispozisyon yaratabilir. Kolinerjik sistemin östrojen uyarısı ile artırılması Alzheimer hastalığında önemli bir yer teşkil eder. Çünkü bu hastalıkta görülen bazı bilişsel fonksiyonlardaki bozukluklar önemli oranda kolinerjik sistemdeki yetmezliğe sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (73).

Östrojenlerin nöronlar üzerine olan direk etkilerinin yanısıra nörotrofinler aracılığı ile büyüme hücresi sinirini stimule ederek indirek nöroprotektif etkileri de vardır. Östrojenler ve nörotrofinler için reseptörler, kemirgenlerin bazal ön beyinlerinde, hippokampus ve serebral kortekste benzer nöronlarda lokalizedir ve bu birliktelik nöronların yaşamı için önemli olabilir (74). Östrojenler aynı zamanda serbest radikal üretimine yardımcı olan çeşitli toksinlere karşı (örneğin glutamat: yüksek konsantrasyonlarda toksiktir) nöroprotektif etkilere sahiptir (75).

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

onlarda b-amiloid oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (76). Östrojenin antioksidan olarak da etkileri vardır (77). Son çalışmalarda östrojenin nöroprotektif antioksidan aktivitesinin, steroid molekülün A halkası üzerinde C3 pozisyonundaki hidroksil grubu varlığına bağımlı olduğunu gösterilmiştir (77). Östrojenin beyin üzerindeki diğer yararlı indirek etkileri arasında glukokortikoidlerle uyarılmış hippokampal hasarın önlenmesi yer almaktadır (78,79).

Seks steroidleri, gonadlarla beyin arasındaki iletinin temel mediatörleri olmalarının dışında merkezi sinir sistemiğinin (MSS) ve erişkinlerdeki nöral işlevlerin düzenlenmesinde rol oynarlar. Diğer dokularda olduğu gibi MSSğde steroid hormonların etki mekanizması spesifik intranükleer reseptörlerin aktivasyonunu gerektirir. Bunun yanı sıra steroid hormonlar non-genomik etkiler ile nöronal uyarılabilirliği modüle edebilirler. Nöral eksitabilite aynı zamanda nöral hücreler tarafından üretilen seks steroidi metabolitleri tarafından ve MSSğde kolesterolden de novo sentez edilen lokal steroidler tarafından da modüle edilebilir. Hormonal ve endojen steroidler spesifik nöral popülasyonlar üzerine etki ederek davranış, MSS fizyolojisi ve nöroendokrin fonksiyonlari modüle ederler. Çalışmalar göstermektedir ki estradiol ve diğer seks steroidleri nöral fonksiyonların devamlılığı için önemli fizyolojik faktörlerdir. MSSğdeki karmaşık hücre etkileşim paternleri nedeniyle seks steroidlerinin etkisinin doğrudan hücre üzerine etki ile mi yoksa diğer nöral ve glial hücreler üzerinden mi olduğu çok net değildir. Glial hücreler de seks hormonları ve metabolitlerinden etkilenmektedir. Glial hücre kültürlerinde seks steroid reseptörlerinin sentezlendiği ve in situ çalışmalarda hipotalamik gliaların östrojen reseptörleri sentezledikleri immünsitoloji ile gösterilmiştir.

MSSğnin gelişimi sırasında gonadal steroidler çesitli olusumlardaki nöron sayısını belirleyerek gelişim sırasında seksüel dimorfizme neden olurlar. Seksüel dimorfizm açısından en iyi incelenmiş örneklerden biri kemirgenlerdeki preoptik alandır. Bunlarda dişilerin preoptik sahası erkeklere göre daha hacimlidir. Hücre sayısını etkilemeleri dışında seks steroidleri nöronal farklılaşmayı da etkileyerek akson gelişimi, dentritik dallanmayı da belirler. Seks steroidlerinin etkisi yalnızca gelişim evresine özgü değildir. Sinapslar erişkin beyninde değişken fizyolojik şartlara göre değişim gösterebilen ñplastikò yapılardır ve hormon düzeylerine de yanıt verirler. Seks hormonları MSSğnin ventromedial hipotalamik nukleus, lateral septum ve amigdala gibi üreme ile ilgili bölgelerindeki sinaps oluşumunu etkilemenin

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

preoptik alan gibi hipofizer hormonların salınmasını da etkiler. Bunların yanısıra seks hormonları hipokampal formasyon ve serebral korteks gibi kognitif sahalardaki nöronal bağlantıları da etkiler.

Kısmen değerlendirmede kullanılan metoda bağlı da olsa östrojen kullanımının kognitif fonksiyonlar, özellikle de verbal hafızaya olan olumlu etkileri literatürde bulunmaktadır. Bununla birlikte sağlıklı kadına olan etkisi gözardı edilebilir düzeydedir.

Kısa vadeli bir çalışma bellek üzerine olumlu etkileri değerlendirememekle birlikte duygudurumu üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir (78). Üç ay süreli başka bir çift kör çalışmada ise, kognitif fonksiyonda plaseboya oranla anlamlı iyileşme saptanmadı (79). Diğer yandan bilateral ooferektomi yapılır yapılmaz östrojen tedavisi başlanan kadınlarda yapılan bazı spesifik hafıza testlerinde kısa ve uzun dönem hatırlama testlerinde yüksek performans gözlenmiştir (80).

55-93 yaşlar arasındaki bir grup kadın arasında yapılan kontrol gruplu bir çalışmada östrojen alan kadınlarda isim hafızası artarken kelime hafızasında gelişme olmamıştır. Baltimore longitudinal yaşlanma çalışmasında östrojen kullanılan kadınların görsel hafızalarında iyileşme sağlanmıştır. New York'taki bir kohort çalışmasında östrojen kullanımı daha iyi kognitif fonksiyonlar ve daha iyi verbal hafızayla ilgili bulunmuştur (80).

Çalışmalardaki farklı sonuçlar verileri değerlendirmede kullanılan metodların farklılığı ve elde edilen cevabın bireysel farklılığından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan östrojen kullanımı ile elde edilen olumlu etkiler progestinler nedeniyle azalıyor olabilir. Rancho Bernardo'da yapılan prospektif kohort çalışması postmenopozal östrojen'in ileri yaşta kognitif fonksiyona olan olumlu etkisini göstermede yetersiz kaldığı gibi Alzheimer üzerine olan etkisini değerlendirmeye yetecek kadar vaka yoktur (80).

Kadınlarda Alzheimer gelişme riski erkeklere göre 3 kat fazladır. Östrojen MSS'yi birçok şekilde korur. Örnegin östrojen oksidatif sitotoksisiteye karşı korur, Alzheimer'in nörofibriller yumaklarinda bulunan Amiloid P komponentinin serum konsantrasyonunu azaltır, sinaps ve nöronal gelişimi arttırır (80). Progestinler ise bu etkileri göstermez. Çalışmalar göstermiştir ki östrojen kullananlarda Alzheimer hastalığı ve bununla ilişkili

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

ğ; östrojen dozu ve kullanım süresi arttıkça koruyucu etki de artmaktadır. Dahası Alzheimerlı hastalara östrojen verilmesiyle kognitif fonksiyonlar artmıştır (80).

Östrojen hipokampusun yapısal organizasyonu ve elektrofizyolojik özelliklerini etkilediği gibi hipokampus bağımlı spasiyal öğrenmede de rol oynamaktadır. Gureviciene ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, östrojen tedavisi uyguladıkları farelerde aktif NMDA reseptör sayısının arttığını göstermişlerdir (81). Ancak gerek insanlarda gerekse hayvanlarda overektominin ve sonrasında uygulanan östrojen tedavisinin spatial hafıza üzerine etkilerinin olmadığı veya çok az etki gösterdiği ini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (82,83,84). Overektomili hayvanların Morris Su Tankı performanslarında bozulma olduğunu, dolayısıyla spatial hafızanın etkilendiği ini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (85,86,87). Xu ve arkadaşları östrojen eksikliği i durumunda hipokampüs CA1 bölgesinde sinaptik aralıkta (cleft) azalma ve postsinaptik yoğunluğun kalınlığında artma olduğunu histolojik olarak göstererek Morris su tankı bulgularını histolojik olarak desteklemişlerdir (85,88). Bulguları diğer histolojik çalışmalarla uyumludur (89,90,91,92). Ne var ki, overektominin spatial hafıza üzerindeki etkilerinin ortaya çıkabilmesi için en az 4 haftalık bir sürenin geçmesi gerektiği i anlaşılmıştır (93,94). Bu nedenle mevcut çalışmada overektomiden 5 hafta sonra testlere bakılmıştır ve Morris su tankı testi sonuçları incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak overektomili hayvanların performanslarında bozulma olduğu gözlenmiştir.

Öğrenme ve hafızadaki hücresel değişiklikleri yansıtan bir model olarak kabul edilen LTP çalışmaları da over kaynaklı steroidlere yanıt olarak CA1 hücrelerindenin elektrofizyolojik duyarlılıklarında değişiklikler olduğunu göstermiştir (95) Sinapsların sayısında ve yoğunluğundaki değişikliklerin yanısıra mevcut sinapslarda yapısal modifikasyonlar olduğu anlaşılmıştır. Uzun süreli LTP sinaptik yüzey aralığının eğiminde, sinaps sayısında, postsinaptik yoğunluk kalınlığında ve yarık (cleft) aralığında değişikliklere neden olur (95-97).

Maren ve arkadaşları 35ï 60 ve 20 günlük sıçanlarda aldıkları LTP kayıtlarında 35-60 günlük sıçanlarda cinsiyete bağlık farklılık olduğunu belirtmişlerdir(98).

Bronzino ve arkadaşları neonatal dönemde izolasyon uygulanan genç sıçanlarda, tetanizasyon (HFS) verilmeden önce aldıkları input- output (I/O) cevaplarında ve EPSP eğimlerinde ve PS

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

göre anlamlı şekilde yüksek cevaplar verdiklerini göstermişlerdir. Tetani sonrasında erkeklerden alınan kayıtlarda anlamlı olarak daha fazla artış olduğunu belirtmişlerdir (99).

Fentobarbital ile anestezi sağlanan sıçanlarda, LTP'de cinsiyete bağlı farklılık gösterilmiştir. Ancak elde edilen sonucun cinsiyete bağlı barbitürat hassasiyeti nedeniyle mi yoksa cinsiyetin öğrenmeye direkt etkisi mi olup olmadığı tartışılmıştır. Üretan anestezisi uygulanmış sıçanlarda dişi ve erkeklerde benzer anestezi seviyeleri oluşturularak elektrofizyolojik kayıtlar alındığında HFS uygulamasından önce EPSP'lerin latent periyodu ve genliklerinde cinsiyete bağlı fark olmadığı ve HFS sonrasında ise LTP büyüklüklerinde cinsiyete bağlı belirgin bir büyüklüğün olduğu belirtilmiştir. Bunun da cinsiyete bağlı olarak HFS'ye yanıt olarak aktive olan NMDA reseptör sayısının değişiklik göstermesi nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür (100).

Akut olarak östrojen düzeyinde artma görüldüğünde hipokampüste N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde ve NMDA-reseptörlerince oluşturulan kalsiyum sinyallerinde artma görülür (101-103). Ayrıca östrojen protein fosfataz ve kinaz arasındaki dengenin de aralarında olduğu diğer sinyal mekanizmalarını da etkileyebilir (104). Morfoloji, yoğunluk ve kalsiyum sinyallerindeki tüm bu değişiklikler göz önüne alındığında östrojenin bazal düzeylerindeki akut artışın NMDA-reseptörlerine bağımlı sinaptik plastisiteyi etkilemesi beklenir (105). Bu hipotezle uyumlu olarak da plazma hormon düzeyleri yükseldiğinde NMDA-reseptörlerine bağımlı LTP artar (101,106,107).

Ancak östrojen düzeyindeki akut ve endojen artışın aksine kronik östradiol tedavisi uygulandığında in vitro LTP indüksiyonunda bir etki oluşmadığı gözlenmiştir (108). Östrojenin akut ve kronik uygulandığı durumlarda sinaptik plastisite ile ilgili uyumsuz sonuçların elde edilme sebebi henüz anlaşılamamıştır. Spasiyal hafızanın overektomiden ancak 4 hafta sonra etkilenmeye başladığı bilindiğinden (94). mevcut çalışma ile kronik östrojen yoksunluğu durumunda in vivo kayıt alınarak sinaptik plastisitenin ne yönde değişeceği incelenmek istenilmiştir.

Barraclough ve arkadaşları hipokampal dilimlerde östrojen düzeyinin kronik olarak yüksek seyrettiği durumda LTP indüksiyonunun etkilenmediğini göstermiştir (108). Day ve arkadaşları kronik östrojen eksikliğinde uzun süreli potansiyellerin baskılanmasının (LTD-long term depression) indüksiyonunda östrus dönemindeki sıçanlara göre bozulma olduğunu bulmuşlardır (109). Östrus döneminde östrojen düzeyleri normal hayvanlarda göreceli olarak

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

siklusu sırasında östrojen düzeyinde yükselme kısa bir süre için olmaktadır. Teorik olarak bu östrojenin her 4-5 günde bir tek bir eksojen östrojen uygulamasına eşittir (109).

Overektomizeli sıçanlarda kontrole göre, hipokampal CA1 bölgesindeki nöronların aksiyon potansiyelinin ñyavaş hiperpolarizasyon sonrası (slow afterhyperpolarization)ò süresinin daha geniş olduğu bilinmektedir (110). Overektomi, daha sonra kinaz ve fosfataz yolakları arasındaki dengeyi etkileyecek olan postsinaptik kalsiyum sinyallerini değiştirerek sinaptik input sonrasında oluşan dinamik CA1 yanıtını etkilemektedir (111).Teyler ve arkadaşları NMDA reseptörlerinin veya voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlı olarak oluşan ve birlikte etkiyerek LTP yanıtını oluşturan iki tip LTP tanımlamışlardır (112,113). Östrojenin voltaj kapılı kalsiyum kanal fonksiyonlarını etkilediği ini gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (114,115). Ancak kronik östrojen eksikliği inde sinaptik mekanizmaların hangi yolla etkilendiği i henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

LTD ve LTPönin değerlendirildiği önceki elektrofizyolojik çalışmalar kronik östrojen eksikliği inde dikkat gerektiren işlevleri destekleyen spesifik bilgi işleme mekanizmalarında bozulma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan, östrojen seviyesi uzun süreli olarak düştüğünde dinamik plastik işlevlerin olumsuz etkilendiği i kanısına varılmıştır (94, 116,117).

Çalışmamızda kronik östrojen eksikliğinde spasyal hafızanın olumsuz yönde etkilendiği i gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, kontrol grubu sıçanlarda overektomi yapılan hayvanlara göre daha yüksek ve uzun süreli yanıtların oluştuğu, elde edilen bu elektrofizyolojik bulguların aynı hayvanlarda uygulanan ve spasyal hafızayı ölçen Morris su tankı testi sonuçlarını destekler nitelikte olduğu anlaşılmıştır.

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

1. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara 2001, s. 106ï 107.
2. McBrain CJ, Macceferri G. Synaptic plasticity in hippocampal interneurons. Pharmacol 1997; 75: 488ï 94.
3. Agras WS, Wilson GT. Learning theory. Kaplan & Sadock'ş Comprehensive Textbook of Psychiatry'de, Yedinci baskı, cilt I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, s.413-425.
4. Korn H, Faber DS. Quantal analysis and synaptic efficacy in the CNS. Trends Neurosci 1991; 14:439-445.
5. Marinesco S, Carew TJ. Serotonin release evoked by tail nerve stimulation in the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. J Neurosci 2002; 16:425-435.
6. Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN,Valbrun M, Yamamoto N ve ark. Mechanisms forgenerating the autonomous cAMP-dependent protein kinase for long term facilitation in Aplysia Neuron 1999; 22:147-156.
7. Dudai Y. Memory from A to Z: keywords, concepts and beyond. Oxford University Press, 2002.
8. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 1993; 219:400-405.
9. Lisman J. The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory. Trends Neurosci 1994;17:406-412.
10. Antonov I, Antonova I, Kandel ER, Hawkins RD. Activity-dependent presynaptic facilitation and Hebbian LTP are both required and interact during classical conditioning in Aplysia. Neuron 2003; 37:135-147.
11. Roberts AC, Glanzman DL. Learning in Apylsia: looking at synaptic plasticity from both sides.Trends Neurosci 2003; 26:662-670.
12. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. Principles of Neural Science'da, dördüncü baskı, McGraw-Hill, 2000, s.1247-1277.
13. Brembs B. Operant conditioning in vertebrates. Curr Opin Neurobiol 2003; 13:710-717.

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

Klinik Nöroanatomi, 4. basımdan çeviri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd şti, 2000.

15. Dere F. Nöroanatomi ve Fonksiyonel Nöroloji, Okullar Pazarı Kitabevi, 1990.
16. Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER. cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalentlymediated early phase and a macromolecular synthesis-dependent late phase. Cell 1994; 79:69-79.
17. Mellor J, Nicoll RA. Hippocampal mossy fiber LTP is independent of postsynaptic calcium. Nat Neurosci 2001; 4:125-126.
18. Yurdakos E. *Lecture Notes on Neurophysiology*, 1st edn. _stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:15-21.
19. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd edn. Baltimore: Williams &Wilkins, 1996: 196-200.
20. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. Role of nitric oxide in NMDA evoked release of [3H]-dopamine fron striatal slices. NeuroReport 1992;3:409-412.
21. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intracellular messenger nitric oxide in long term potentiation. Science 1991;254:1503-1506.
22. Prendergast MA, Buccafusco JJ, Terry AV. Nitric oxide synthase inhibition impairs spatial navigation learning and induces conditioned taste aversion. Pharmacol Biochem Behav 1997;57:347-352.
23. Estall LB, Crant SJ, Clcala CA. Inhibition of nitric oxide (NO) production selectively impairs learning and memory in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1993;46:939-962.
24. Paul V, Reddy L, Ekambaram P. Prevention of picrotoxin convulsions-induced learning and memory impairment by nitric oxide increasing dose of L-arginine in rats. Pharmacol Biochem Behav 2003;75:329-334.
25. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y (Çevirenler) 2. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003.
26. Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. 1. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2005:39ï 42.
27. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:12796ï 12801.

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

meron NE, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocindiabetic rats. Brain Res 2003, 966(2):274ï 282.

29. Fergusun SA, Cada AM. Spatial learning/memory and social and nonsocial behaviors in the spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Spraque Dawley rat strains. Pharmacol Biochem Behav 2004, 28: 463ï 483.
30. Li XL, Aou S, Hori T, et al. Spatial memory deficit and emotional abnormality in QLETF rats. Physiol Behav 2002, 75: 15ï 23.
31. Vasconcellos AP, Tabajara AS, Ferrari C, et al. Effect of chronic stress on spatial memory in rats is attenuated by lithium treatment. Physiol Behav 2003, 79(2):143ï 149.
32. Hidekazu M, Masaya H, Taneo F, et al. Dissociation of impairment between spatial memory and motor function and emotional behavior in aged rats. Behav Brain Res 1998, 91: 73ï 81.
33. Peters M. Sex differences and the factor of time in solving Vandenberg and Kuse mental rotation problems. Brain and Cogn 2005; 57:176-184.
34. Collins DW, Kimura D. A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. Behavioral Neurosci 1997;111:845-849.
35. Shaywitz BA, Shaywitz SE.; Pugh KR, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 1995;373:607-609.
36. Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD. Sex differences in the neural basis of emotional memories. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:10789-10794
37. Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT. Sex-Related Hemispheric Lateralization of Amygdala Function in Emotionally Influenced Memory: An fMRI Investigation. Learn Mem 2004;11: 261-266.
38. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. Neuroreport 2001;12:2543-2547.
39. Bell EC, Willson MC, Wilman AH, , Dave S, Silverstone PH. Males and females different in brain activation during cognitive tasks. Neuroimage 2005;Octaber 27th
40. Speck O, Ernst T, Braun J, Koch C, Miller E. Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. Neuroreport 2000;1:2581-2585

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

J, Peters M. Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. Neuropsychologia 2002;40: 2397-2408.

42. McGlone J, Kertesz A. Sex differences in cerebral processing of visuospatial tasks. Cortex 1973;9:313-320.
43. Kimura D. Spatial localization in left and right visual fields. Can J of Psychol 1969; 23: 445-458.
44. Sandstrom NJ, Kaufman J, Huettel SA. Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. Cogn Brain Research 1998;6:351-360.
45. Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL. Albert MS. Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron . Proc Natl Acad Sci 1996;93:321-325.
46. Tsukiura T, Mochizuki-Kawai H, Fujii T. The effect of encoding strategies on medial temporal lobe activations during the recognition. Neuroimage, 2005;25:452-461.
47. Stephan KE, Marshall JC, Friston KJ, Rowe JB. Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain. Science 2003;301:384-386.
48. Maguire EA, Valentine ER, Wilding JM, Kapur N. Routes to remembering: the brains behind superior memory. Nat neurosci 2003; 6: 90-95.
49. Lunine VN. Steroid hormone modulation of hippocampal dependent spatial memory. Stress 1997; 2: 21-36.
50. Roof RL, Havens MD. Testosterone improves maze performance and induces development of a male hippocampus. Brain Res 1992;572:310-313.
51. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the. J Neurosci 1992;12:2549-2554.
52. Kelly ST, Ostrowski NL, Wilson MA. Gender differences in brain and behavior: hormonal and neural bases. Pharmacol Biochem Behav 1999,64:655-64.
53. Philip M. Psychosexual effect of menopause: Role of androgens, American J Obstet Gynecol 1999 ;180:319-24.
54. Genazzani A.R. Estrogen effect on neuroendocrine function: the new challenge of pulsed therapy, Climacteric 2002 ;5 (suppl 2) :50-56.
55. Linzmayer L.Double-blind, placebo-controlled Psychometrēc studies on the effects of a combined estrogen-progestin regimen versus estrogen alone on performance, mood and

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

rome patients. Arzneim.-Forsch/Drug Res. 2001; 51(1):238-245.

56. Anderer P. Effects of hormone replacement therapy on perceptaul and cognitive event-related potentials in menopausal insomnia. Psychoneuroendocrinology 2003 (28):419-445.
57. Stoppe G. Critical apprasisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood. Arch Women Ment Health.2002;5(2):39-47.
58. Soares CN. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. J Clin Psychiatry. 2003. 64(4):473-79.
59. Yazici K,Pata O,Yazici A.The effect of hormon replacement therapy in menopause on symptoms of anxiety and depression. Turk Psikiyatri Derg.2003;14:101-5.
60. Archer J.S. Depression, estrogen and neurotransmitters in the postmenopausal women. In: John Studded. The manegement of the menopause. The millenium review 2000. New York, London The Parthenon Publishing Group. 2000;127-138.
61. Rand M.J., Li C.G. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: Nature of transmitter and mechanism of transmission. Ann.Rev.Physiol.1995; 57: 659-682.
62. Genazzani A.R., Gastaldi M., Bādzēnska B., Mercuri N., Genazzanē A.D., Nappi R.E. et all. The brain as a target organ of gonadal steroids. Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 385-390.
63. McNeill A.M., Zhang C., Stanczyk F.Z., Duckles S.P., Krause D.N. Estrogen increases endothelial nitric oxide synthase via estrogen receptors in rat cerebral blood vessels:effect preserved after concurrent treatment with medroxyprogesterone acetate or progesterone. Stroke 2002;33:1685-1691.
64. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289: 2663-72.
65. Kaye JA,deCarli CD, Luxenburg JS, Rapoport SI.The significanse of age related enlargement of the cerebral ventricles in healty men and women measured by quantitative computed X-ray tomography. J.Am Geriatr Soc 1992;40:225-31.

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

-related brain atrophy: a study with compute tomograpy.J.Gerentol 1985;40:159-63.

67. Murphy DGM, DeCarli C, McIntosh A,et al.Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging.Arch Gen Psychiatry 1996;53:585-94.

68. Murphy DGM, DeCarli C,Daly E,et al. X choromosome effects on female brains:a magnetic resonance imaging study of Turner syndrome.Lancet 1993; 342:1197-200.

69. Clark C, Klonoff H,Hayden M. Regional cerebral glucose metabolism in Turner syndrome Can J Neurol Sci 1990; 17:140-4.

70. Gould E,Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonodal sreroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. J Neurosci 1990;10:1286-91.

71. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, Morrison JH. Differantial regulations of NMDARI mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. J Neurosci 1996;16:6830-8.

72. Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input; correlation with dendritic spine density. J Neurosci 1997;17:1848-59.

73. Muire JL.Acetylcholine, aging, and Alzheimerôs disease.Pharmacol Biochem Behav 1997;56:687-96.

74. Toran-Allerand CD. The estrogen/neurotrophin connection during neural devolopment: is co-localization of estrogen receptor with the neurotrophins and their receptors biologically relevant? Dew Neurosci 1996;18:36.

75. Simpkins JW,Singh M,Bishop J. The potential role for estrogen replacement therapy in the treatment of the cognitive decline and neurodegeneration associated with Alzheimerôs disease.Neurobiol aging 1994;15(suppl 2):S195-7.

76. Xu H,Guoras GK,Greenfield JP,et al. Oestrogen reduces neuronal generation of Alzheimer b amyloid peptides.Nature Med 1998;4: 447-51.

77. Behl C, Skutella T,Lezoualcôh F,et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens:structure-activity relationship.Mol Pharmocol 1997;51:535-41.

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

a C,Tabira T. Stressinducess neuronal death in the hippocampus of castrated rats. Neurosci Lett 1992;138:157-60.

79. Sapolsky RM,Plotsky PM.Hypercortisolism and its possible neural bases. Biol Psychiatry 1990;27:937-52.

80. Speroff L, Glass R H, Kase N J, Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility, Sixth Edition, Lippincott Williams and Wilkins,Baltimore Maryland 1999.

81. Gureviciene I, Puoliväli J, Pussinen R, Wang V, Tanila H, Ylinen A. Estrogen treatment alleviates NMDA-antagonist induced hippocampal LTP blockade and cognitive deficits in ovariectomized mice. Neurobiol Learn Mem 2003;79: 72-80.

82. Hogervorst, E., Williams, J., Budge, M., Riedel, W., Jolles, J., 2000. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. Neuroscience 101, 485ï 512.

83. Yaffe, K., Sawaya, G., Lieberburg, I., Grady, D., 1998. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. The Journal of the American Medical Association 279, 688ï 695.

84. Frick, K.M., Fernandez, S.M., Bennett, J.C., Prange-Kiel, J., MacLusky, N.J., Leranth, C., 2004. Behavioral training interferes with the ability of gonadal hormones to increase CA1 spine synapse density in ovariectomized female rats. European Journal of Neuroscience 19 (11), 3026ï 3032.

85. Xu X, Zhang Z. Effects of estradiol benzoate on learning-memory behavior and synaptic structure in ovariectomized mice. Life Sciences 79 (2006) 1553ï 1560.

86. Sarkaki A., Amani R., Badavi M., Safahani M., Aligholi H. Effect of ovariectomy on reference memory version of morris water maze in young adult rats. Iranian Biomedical Journal 12. 2008 (2): 123-128.

87. Chesler EJ, Juraska JM. Acute administration of estrogen and progesterone impairs the acquisition of the spatial morris water maze in ovariectomized rats. Horm Behav. 2000 Dec;38(4):234-42.

88. Xu, X.H., Hu, Y.Y., Ruan, Q., 2004. Effects of puerarin on learning-memory and amino acid transmitters of brain in ovariectomized mice. Planta Medica 70, 627ï 631.

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

992. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. Journal of Neuroscience 12, 2549ï 2554.

90. Woolley, C.S., McEwen, B.S., 1993. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. Journal of Comparative Neurology 336, 293ï 306.

91. Li, C., Brake, W.G., Romeo, R.D., Dunlop, J.C., Gordon, M., Buzescu, R., Magarinos, A.M., Allen, P.B., Greengard, P., Luine, V., McEwen, B.S., 2004. Estrogen alters hippocampal dendritic spine shape and enhances synaptic protein immunoreactivity and spatial memory in female mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101, 2185ï 2190.

92. Gazzaley, A., Kay, S., Benson, D.L., 2002. Dendritic spine plasticity in hippocampus. Neuroscience 111, 853ï 862.

93. Singh, M., Meyer, E.M., Millard, W.J., Simpkins, J.W., 1994. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. Brain Research 644 (2),305ï 312.

94. Wilson, I.A., Puolivali, J., Heikkinen, T., Riekkinen, P.J., 1999. Estrogen and NMDA receptor antagonism: effects upon reference and working memory. European Journal of Pharmacology 381, 93ï 99.

95. Woolley, C.S., 1998. Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. Hormones and Behavior 34, 140ï 148.

96. Jiang, M.L., Han, T.Z., Yang, D.W., Chen, M.X., 2003. Morphological alteration of the hippocampal synapses in rats prenatally exposed to magnetic resonance imaging magnetic fields. Acta Physiologica Sinica 55, 705ï 710.

97. Pan, B., Yang, D.W., Han, T.Z., 2005. Changes of synaptic structure after longlasting LTP induced by high and low frequency tetanus in slices of the rat visual cortex. Acta Physiologica Sinica 57, 77ï 82.

98. Bronzino JD, Kehoe P, Austin-LaFrance RJ, Rushmore RJ, Kurdian J. Neonatal isolation alters LTP in freely moving juvenile rats: sex differences. Brain Res Bull. 1996;41(3):175-83.

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

Sex differences in hippocampal long-term potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. Brain Res. 1994 Oct 24;661(1-2):25-34.

100. Maren S. Sexually dimorphic perforant path long-term potentiation (LTP) in urethane-anesthetized rats. Neurosci Lett. 1995 Aug 25;196(3):177-80.

101. Foy, M. R. (2001). 17b-Estradiol: Effect on CA1 hippocampal synaptic plasticity. Neurobiology of Learning and Memory, 76, 239ï 252.

102. Pozzo-Miller, L. D., Inoue, T., & Murphy, D. D. (1999). Estradiol increases spine density and NMDA-dependent Ca2+ transients in spines of CA1 pyramidal neurons from hippocampal slices. Journal of Neurophysiology, 81, 1404ï 1411.

103. Yankova, M., Hart, S. A., & Woolley, C. S. (2001). Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: A serial electron-microscopic study. Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America, 98(6), 3525ï 3530.

104. Sharrow, K. M., Kumar, A., & Foster, T. C. (2002). Calcineurin as a potential contributor in estradiol regulation of hippocampal synaptic function. Neuroscience, 113, 89ï 97.

105. Lisman, J. (1989). A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 86, 9574ï 9578.

106. Cordoba Montoya, D. A., & Carrer, H. F. (1997). Estrogen facilitates induction of long term potentiation in the hippocampus of awake rats. Brain Research, 778(2), 430ï 438.

107. Good, M., Day, M., & Muir, J. L. (1999). Cyclical changes in endogenous levels of estrogen modulate the induction of LTD and LTP in the hippocampal CA1 region. European Journal of Neuroscience, 11, 4476ï 4480.

108. Barraclough, D. J., Ingram, C. D., & Brown, M. W. (1999). Chronic treatment with oestradiol does not alter in vitro LTP in subfield CA1 of the female hippocampus. Neuropharmacology, 38, 65ï 71.

109. Day M., Good M. Ovariectomy-induced disruption of long-term synaptic depression in the hippocampal CA1 region in vivo is attenuated with chronic estrogen replacement. Neurobiology of Learning and Memory 83 (2005) 13ï 21.

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

Buno, W. (2003). Estradiol regulates the slow Ca2+-activated K+ current in hippocampal pyramidal neurons. The Journal of Neuroscience, 23, 6338ï 6344.

111. Rudick, C. N., & Woolley, C. S. (2001). Estrogen regulates inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells in the adult female rat. The Journal of Neuroscience, 21(17), 6532ï 6543.

112. Morgan, S. L., & Teyler, T. U. (1999). VDCCs and NMDARs underlie two forms of LTP in CA1 hippocampus in vivo. Journal of Neurophysiology, 82(2), 736ï 740.

113. Grover, L. M., & Teyler, T. J. (1992). N-Methyl-D-aspartate receptor independent long-term potentiation in area CA1 of rat hippocampus: input-specific induction and preclusion in a non-tetanized pathway. Neuroscience, 49(1), 7ï 11.

114. Heyward, P. M., & Clark, I. J. (1995). A transient effect of estrogen on calcium currents and electrophysiological responses to gonadotropin-releasing hormone in ovine gonadotropes. Neuroendocrinology, 62(6), 543ï 552.

115. Lee, A., Westenbroek, R. E., Haeseleer, F., Palczewski, K., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2002). Differential modulation of Cav2.1 channels by calmodulin and Ca2+-binding protein 1. Nature Neuroscience, 5(3), 210ï 217.

116. McGaughy, J., & Sarter, M. (1999). Effects of ovariectomy, 192-IgGsaporin-induced cortical cholinergic denervation, and administration of estradiol on sustained attention performance in rats. Behavioural Neuroscience, 113(6), 1216ï 1232.

117. Bear, M., & Abraham, W. C. (1996). Long-term depression in hippocampus. Annual Review of Neurosciences, 19, 437ï 462.