

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GHRELİN, LEPTİN VE MELATONİN
HORMONLARININ ERKEK SIÇANLARDA
HİPOKAMPUSTAKİ
KATEKOLAMİNERJİK
NÖROTRANSMİTER DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**


DOKTORA TEZİ

**Selvin BALKİ
ELAZIĞ-2008**

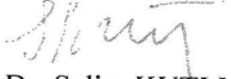
ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Necip İLHAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez doktora tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden doktora tezi olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Selim KUTLU
Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR

Prof. Dr. Ahmet AYAR

Doç. Dr. Rasim MOĞULKOÇ

Doç. Dr. İlter KUŞ

Doç. Dr. Selim KUTLU


.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime engin tecrübeleriyle büyük katkıda bulunan ve tezimin hazırlanmasında bilimsel ve akademik birikimleriyle her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Selim KUTLU ve Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR'a,

Bilimsel ve akademik yardımlarını gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ahmet AYAR ve Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ'a, Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Yrd. Doç. Dr. Oğuz ÖZÇELİK ve Dr. Mete ÖZCAN'a, Yeditepe Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bayram YILMAZ'a ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sinan CANPOLAT'a,

Deneysel ve laboratuvar çalışmalarım esnasında her zaman yardımcı olan başta Dr. Ergül ALÇİN ve Dr. Sema TULAY KÖZ olmak üzere tüm Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, Deneysel Araştırmalar Merkezi çalışanlarına ve Uz. Dr. Mehmet Aydın'a,

1196 numaralı doktora tezi projesi kapsamında verdikleri destek için Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yöntem Birimi (FÜBAP)'ine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Hafıza	5
3.1.1. Prosedürel Hafıza	5
3.1.2. Dekleratif Hafıza	6
3.2. Hipokampus	7
3.2.1. Hipokampusun Bağlantıları	10
3.2.2. Hipokampal Fonksiyonlar	12
3.2.2.1. Hipokampustaki Uzun Süreli Sinaptik Değişiklikler	13
3.3. Sıçan Beynindeki Katekolaminerjik Sistemler	15
3.3.1. Beyinde Katekolaminlerin Biyosentezi ve Depolanması	17
3.3.2. Beyinde Katekolaminlerin Salınması ve Katabolizması	17
3.3.3. Noradrenalinin Hipokampustaki Etkileri	19
3.3.4. Dopaminin Hipokampustaki Etkileri	20
3.4. Hormonlar ve Hipokampal Aktivite	21
3.4.1. Melatonin	21
3.4.1.1. Melatonin Hormonunun Hipokampustaki Etkileri	23

3.4.1.2. Beyin Katekolamin Seviyelerinde Melatonin Hormonunun Etkileri	24
3.4.2. Leptin	25
3.4.2.1. Leptin Hormonunun Hipokampustaki Etkileri	27
3.4.2.2. Beyin Katekolamin Seviyelerinde Leptin Hormonunun Etkileri	28
3.4.3. Ghrelin	30
3.4.3.1. Ghrelin Hormonunun Hipokampustaki Etkileri	31
3.4.3.2. Beyin Katekolamin Seviyelerinde Ghrelin Hormonunun Etkileri	32
Amaç	33
4. GEREÇ ve YÖNTEM	34
4.1. DeneY Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi	34
4.2. DeneY Protokolü	34
4.2.1. Çalışma Grupları ve Uygulanan İşlemler	34
4.2.2. İntraserebroventriküler İnfüzyon	36
4.2.3. Beyin Dokularının Ekstraksiyonu	37
4.3. Katekolamin Analiz İşlemleri	38
4.3.1. Noradrenalin, Dopamin ve Metabolitlerin Tayini	40
4.4. İstatistiksel Değerlendirme	41
5. BULGULAR	42
5.1. Sağ Hipokampus Katekolamin Konsantrasyonları	42
5.1.1. Sağ Hipokampus NA Konsantrasyonları	42
5.1.2. Sağ Hipokampus DHPG Konsantrasyonları	44

5.1.3. Sağ Hipokampus DA Konsantrasyonları	45
5.1.4. Sağ Hipokampus DOPAC Konsantrasyonları	46
5.2. Sol Hipokampus Katekolamin Konsantrasyonları	47
5.2.1. Sol Hipokampus NA Konsantrasyonları	47
5.2.2. Sol Hipokampus DHPG Konsantrasyonları	49
5.2.3. Sol Hipokampus DA Konsantrasyonları	50
5.2.4. Sol Hipokampus DOPAC Konsantrasyonları	51
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	52
6.1. Hipokampus Katekolamin Seviyelerinde Ghrelin ve Leptin Hormonlarının Akut Etkileri	54
6.2. Hipokampus Katekolamin Seviyelerinde Melatonin Hormonunun Akut Etkileri	58
Sonuç	61
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	87

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sağ Hipokampus NA, DHPG, DA ve DOPAC Konsantrasyonlarında Hormon ve Çözücülerin İntraserebroventriküler İnfüzyonundan Sonra Gözlenen Değişiklikler.....	43
Tablo 2. Sol Hipokampus NA, DHPG, DA ve DOPAC Konsantrasyonlarında Hormon ve Çözücülerin İntraserebroventriküler İnfüzyonundan Sonra Gözlenen Değişiklikler.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Primat (a) ve Sıçan (b) Beyninde Dekleratif Hafızada Yer Alan Yapıların Bağlantıları.....	7
Şekil 2. (a): Sıçan Beyninde Temporal ve Posterior Korteks Çıkarıldığında Hipokampusun Görünümü. (b): Sıçan Beyninin Koronal Kesitinde Hipokampusun Lokalizasyonu	8
Şekil 3. (a): Dentat Girus Hücre ve Tabakaları. (b): CA1 ve CA3 Alanlarındaki Tabakalar ve Piramidal Hücreler.	9
Şekil 4. Hipokampal Nöron ve Bağlantıların Anatomik Görünümü	10
Şekil 5. Hipokampusta Bilgi Akış Şeması	11
Şekil 6. HPLC-ECD Cihazının Temel Modülleri	38
Şekil 7. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak noradrenalin (NA) konsantrasyonları.....	42
Şekil 8. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-dihidronsifenilglükol (DHPG) konsantrasyonları.....	44
Şekil 9. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak dopamin (DA) konsantrasyonları	45
Şekil 10. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-hidroksifenilasetik (DOPAC) konsantrasyonları	46
Şekil 11. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak noradrenalin (NA) konsantrasyonları.....	47
Şekil 12. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-dihidronsifenilglükol (DHPG) konsantrasyonları.....	49

Şekil 13. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak dopamin (DA) konsantrasyonları	50
Şekil 14. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-hidroksifenilasetik asit (DOPAC) konsantrasyonları	51

KISALTMALAR LİSTESİ

AMPA	: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CA	: <i>Cornu ammonis</i> (Ammon boynuzları)
CaMKII	: Kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II
DA	: Dopamin
DG	: Dentat girus
DHBA	: Dihidroksibenzilamin
DHPG	: 3, 4-dihidronsifenilglükol
DOPAC	: 3, 4-hidroksifenilasetik asit
EK	: Entorinal korteks
GABA	: Gamma aminobütirik asit
GHS	: Büyüme (<i>growth</i>) hormonu salgılatıcı
HPLC-ECD	: Elektrokimyasal detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi
İSV	: İntraserebroventriküler
LC	: Lokus seruleus
LTD	: Uzun süreli depresyon
LTP	: Uzun süreli potansiyalizasyon
MEL	: Melatonin
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MTL	: Mediyal temporal lob
NA	: Noradrenalin

NMDA : N-metil-D-aspartat

pg : Pikogram

VTA : Ventral tegmental alan

yBOS : Yapay beyin omurilik sıvısı

1. ÖZET

Hipokampus, belleğin konsolidasyonunda rol oynayan limbik sistemin önemli bir bölgesidir. Noradrenalin (NA) ve dopamin (DA)'in hipokampustaki nöronal aktivitede önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Ghrelin, leptin ve melatonin ve hormonları ise hipokampal hafızada düzenleyici etkilere sahiptirler. Bu çalışma yetişkin erkek sıçanlarda santral yolla uygulanan bu hormonların, sağ ve sol hipokampus bölgelerinde katekolamin seviyeleri üzerindeki olası etkilerini belirlemek için gerçekleştirilmiştir.

Kloral hidratla anestezi uygulanan yetişkin erkek sıçanlara intraserebroventriküler yolla ghrelin, leptin ve melatonin hormonları uygulanmıştır. Uygulamalardan 20 dk sonra hayvanlar dekapite edilerek beyin dokularından sağ ve sol hipokampus bölgeleri insizyonla çıkarılmıştır. Homojenizasyondan sonra süpernatantlara Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ve Elektrokimyasal Dedektör kullanılarak NA ve metaboliti dihidroksifenilglükol ile DA ve metaboliti dihidroksifenilasetik asit düzeyleri analiz edilmiştir. Bulgular Mann Whitney-U Testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Leptin uygulaması hipokampusta katekolamin düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. İntraserebroventriküler yolla uygulanan ghrelin kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında, sağ hipokampusta DA düzeyini azaltmış ($P<0.05$), sol hipokampusta ise NA seviyesini arttırmıştır ($P<0.05$). Melatonin kendi çözücü gurubuyla karşılaştırıldığında sağ hipokampusta NA ve metaboliti dihidroksifenilglükol konsantrasyonlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

düşürmüştür ($p<0.05$). Yine melatonin, sol hipokampusta NA ($p<0.01$) ve sol hipokampusta dihidroksifenilasetik asit ($p<0.05$) düzeylerini azaltmıştır.

Sonuç olarak, çalışmanın bulguları ghrelin ve melatonin hormonlarının hipokampusta katekolaminerjik nörotransmitter salıverilmesi üzerinde modülatör rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu durum, hipokampal nöronal aktivite üzerindeki ghrelin ve melatonin hormonlarının bilinen etkilerinde katekolaminerjik modülasyonun da etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, leptin, ghrelin, hipokampus, katekolamin.

2. ABSTRACT

Hippocampus is an important region of limbic system plays important role for regulation of memory consolidation. It is known that noradrenalin (NA) and dopamine (DA) has significant roles on neuronal activity in hippocampus. Ghrelin, leptin and melatonin hormones have regulatory roles on hippocampal memory. This study was carried out to detect the effects of these hormones on catecholamine levels in the right and left hippocampus in adult male rats. After anesthesia by chloral hydrate, ghrelin, leptin and melatonin hormones were intracerebroventricularly injected to the animals. Twenty minutes later animals were decapitated and right and left hippocampus removed by incision from brain tissues. Hippocampus tissues were homogenised and NA, DA and their metabolites (dihydroxyphenylglycol and dihydroxyphenylacetic acid, respectively) concentrations were detected by high performance liquid chromatography with electrochemical system. Data were statistically analysed by Mann Whitney-U Test.

Leptin administration had not caused any difference in catecholamine concentrations compared to leptin vehicle group. Intracerebroventricularly administered ghrelin significantly decreased DA level in the right hippocampus while increased NA level in the left hippocampus compared to control values ($p < 0.05$). Melatonin significantly decreased the NA level in the both hippocampus tissues, dihydroxyphenylglycol level in the right hippocampus and dihydroxyphenylacetic acid level in the left hippocampus compared to melatonin vehicle values ($p < 0.05$).

The results of this study have emphasized that ghrelin and melatonin hormones may have modulator effects on catecholaminergic neurotransmitter release in the rat hippocampus. This insight has revealed that these catecholaminergic modulations may be involved in known effects of ghrelin and melatonin hormones on the neuronal activity in hippocampus.

Key Words: Melatonin, leptin, ghrelin, hippocampus, catecholamine

3. GİRİŞ

3.1. Hafıza

Canlının değişen yaşam koşularına uyum düzeyini, deneyimlerinden edindiği bilgileri kullanabilme kapasitesi belirler. Hafıza, bilgilerin edinilmesi ve kullanımıyla ilgili bir beyin fonksiyonudur. Bellek işlevleri öğrenme, konsolidasyon, hatırlama, yeniden konsolidasyon, söndürme gibi farklı evreleri içermektedir (1, 241). Hafızadaki en önemli olay sinaptik bağlantılarda meydana gelen kimyasal ve fiziksel değişikliklerdir. Bu sinaptik plastisitelerin gerçekleşmesinde, çok sayıda hücreyel sinyal yolunun ve genlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan protein sentezi rol oynar (50, 25). Hipokampus esas olmak üzere neokorteks, prefrontal korteks, striatum, amigdala, serebellum gibi beyindeki bazı bölgelerin hafızayla ilişkili fonksiyonları tanımlanmıştır (226, 10).

Bilgileri depolama sürelerine göre hafıza tipleri, kısa süreli ya da uzun süreli hafıza olarak sınıflandırılmaktadır (270). Dakika veya saatler içinde sonlanan kısa süreli hafıza, çok kısa-süreli hafıza (duyular) ve çalışma (*working*) hafızası olarak ayrılmaktadır (23). Kısa süreli hafızanın uzun süreli hafıza olarak pekiştirilmesi, saatler veya günler içinde gerçekleşir (164). Günler hatta yıllarca devam eden uzun süreli hafıza tipleri, öğrenme şekilleri temel alınarak, deklaratif hafıza ve prosedürel (işlemsel) hafıza şeklinde sınıflandırılmıştır (77, 226).

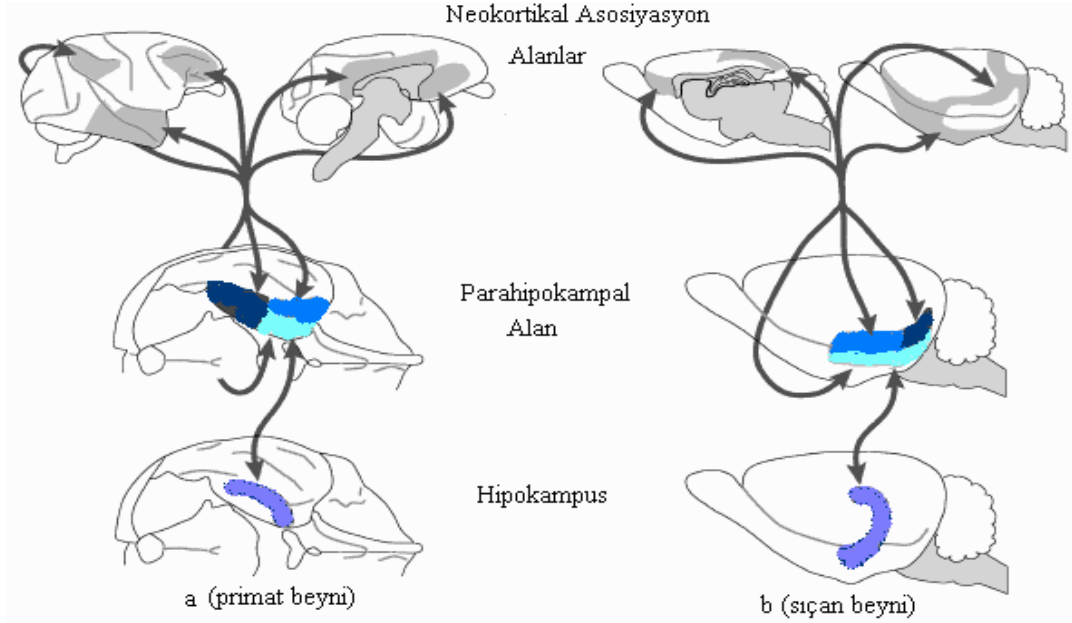
3.1.1. Prosedürel Hafıza

Bilinçli bir şekilde öğrenilen ve ortaya konan bilgiler deklaratif hafızayı meydana getirirken, bilinç dışı edinilip, beceri ve alışkanlıklar şeklinde ortaya çıkan bilgiler prosedürel hafızayı oluşturmaktadır. Prosedürel hafızada, bilgilerin duygusal bölümü amigdalada, motor bölümü ise bazal ganglionlarda ve

serebellumdaki nöronal devrelerde kalıcı hale getirilir ve depolanır. *Priming* (çağrıştırma), prosedürel hafızanın en basit şeklidir ve neokortekste ortaya çıkar (77).

3.1.2. Dekleratif Hafıza

Olaylar, gerçekler ve ilişkilere ait bilgileri kapsayan deklaratif hafıza, semantik (sınıflandırılmış gerçekler) ve epizodik (olaylar) hafıza olarak tanımlanmış iki şekilden oluşur (226, 329). Epizodik hafıza, bir olayla ilgili “ne, nerede ve nasıl” sorularını cevaplayacak şekilde ayrıntıların tamamının hatırlanmasını sağlar. Epizodik hafızanın aksine semantik hafızada bilgilerin hatırlanması, öğrenme şartlarından bağımsız olarak gerçekleşmektedir (75). Semantik hafızadaki gerçeklere ait bilgiler, anlamlarına göre sınıflandırılarak hatırlanmaktadır (77). Dekleratif belleği oluşturan bilgilerin, mediyal temporal lob (MTL) içinde işlendiği kabul edilmektedir (108). MTL dentat girus (DG), hipokampus, subikuler kompleks (subikulum, presubikulum ve parasubikulum), amigdala ve parahipokampal kortikal alanlar (entorinal, prerinal ve postrinal)’ı kapsamaktadır (Şekil 1). MTL hafıza sisteminin bir parçası olan hipokampus, insanlarda ve kemirgenlerde deklaratif hafızayla ilişkili önemli fonksiyonları gerçekleştirir (277, 108). Canlıların birbirleri ve çevreleriyle olan ilişkilerinin devamında önemli bir role sahip olan spasyal hafıza ise, epizodik deklaratif hafızanın bir alt bölümüdür. Hipokampus, çevresel ve spasyal işaretler arasındaki ilişkileri, farklı durumlarda da kullanılabilir şekilde spasyal hafızada depolar ve böylece canlının yer değiştirirken kullanabileceği bir kognitif haritanın oluşmasını sağlar (77, 56).



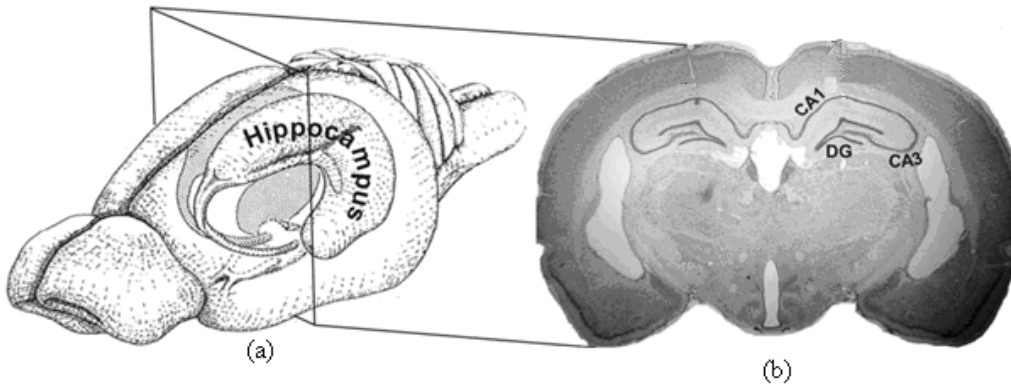
Şekil 1. Primat (a) ve Sıçan (b) Beyninde Dekleratif Hafızada Yer Alan Yapıların Bağlantıları (Kaynak 108’den değiştirilerek alınmıştır). Parahipokampal alanda, prerinal (mavi), postrinal (koyu mavi) ve entorinal (açık mavi) kortikal alanlar gösterilmiştir.

3.2. Hipokampus

Hipokampal formasyon limbik sistemdeki entorinal korteks (EK), DG, subikuler kompleks ve hipokampustan oluşur. Hipokampus, sıçan ön beyninin geniş bir bölümünü meydana getirir (43). Sıçanlarda, hipokampal piramidal hücrelerin çoğu prenatal dönemde ortaya çıkar ve postnatal birinci ayda hipokampus tam anlamıyla fonksiyonel haldedir (31, 100).

1587 yılında İtalyan anatomist Arantius, septal nükleustan başlayarak temporal lobun altında uzanan ve lateral ventrikül ile sınırlanan bölgenin, koronal kesitlerde oluşturduğu şekli denizata benzetmiştir. Böylece bu kortikal bölüme Yunanca “denizati” anlamına gelen ‘*hippocampus*’ adını vermiştir (9, 199).

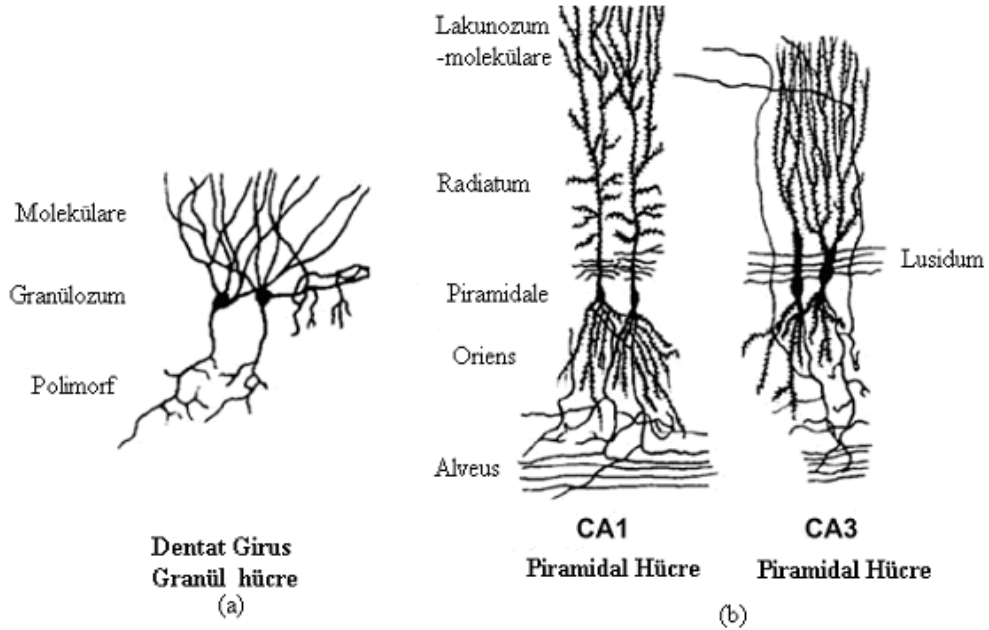
Hipokampusun alt bölümleri, sağ ve sol hipokampusun birlikte oluşturdukları görünümün koç (*ram*) başlı mısır tanrısı ammon'un boynuzlarını hatırlatması nedeniyle, ammon boynuzları anlamında '*cornu ammonis*' (CA) olarak adlandırılmıştır (199), (Şekil 2-a). Cajal hipokampusu, hücresel morfoloji ve projeksiyon farklılıklarına göre CA1-3 şeklinde bölgelere ayırmıştır (58). Hipokampal CA alanlarından CA1'de 6 ve CA3'de 7 ayrı tabaka tanımlanmıştır (Şekil 3-b). Ventriküler yüzeyden başlayarak tabakalar şöyle sıralanır: Alveus, oriens, piramidale, lusidum, radiatum, lakunozum ve molekölare (9, 210), (Şekil 3-b).



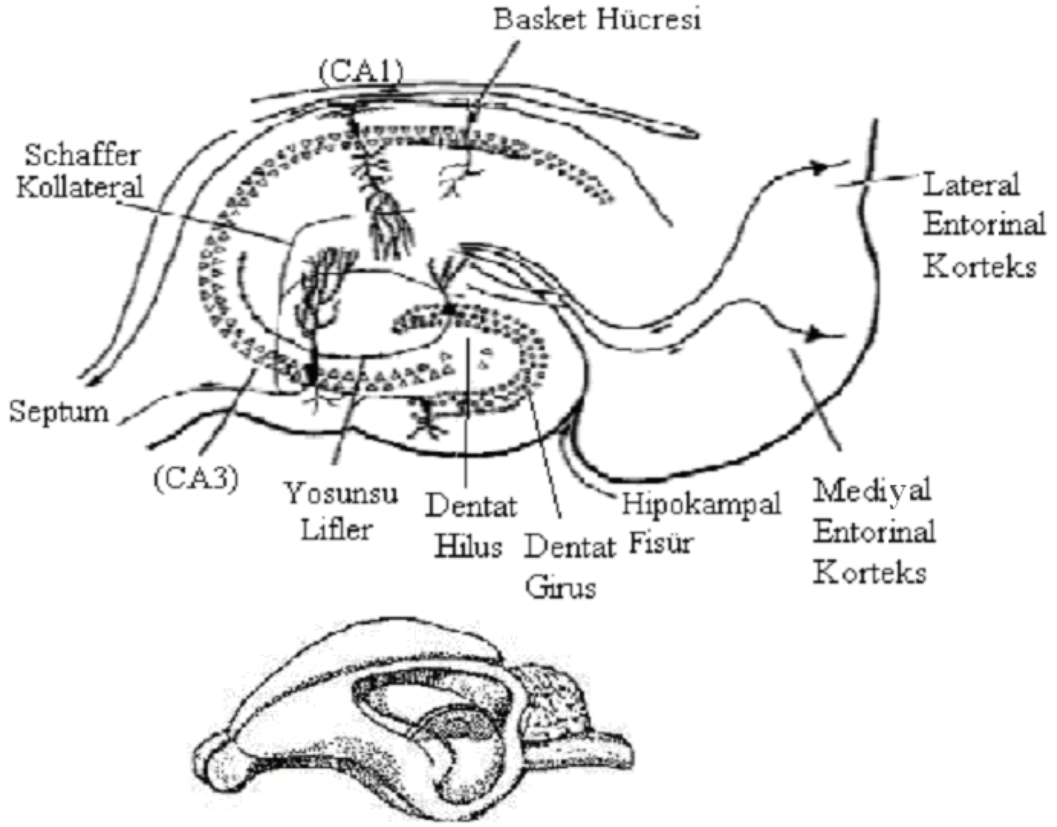
Şekil 2. (a): Sıçan Beyninde Temporal ve Posterior Korteks Çıkarıldığında Hipokampusun Görünümü. (b): Sıçan Beyninin Koronal Kesitinde Hipokampusun Lokalizasyonu (Kaynak 9'dan değiştirilerek alınmıştır).

Glutamat içeren piramidal hücreler, hipokampusu oluşturan temel hücrelerdir. Prosubikuluma bitişik olan CA1 alanında, iki sıra orta büyüklükte piramidal hücre ve DG'un yakınında uzanan CA3 alanında ise, iki sıra dev piramidal hücre yer almaktadır. Hipokampal piramidal hücrelerin apikal

dentritleri, hipokampal yarık yönünde genişlerken, bazal dentritleri ve aksonları hipokampusun dış yüzeyine, lateral ventrikül sınırına doğru uzanırlar (210), (Şekil 4). Oriens hariç hipokampal tabakalarda farklı şekillerde ve çoğu gamma aminobütirik asit (GABA) içeren internöronlar ve gliyal hücreler yer almaktadır (119, 342). Sıçanların koronal beyin kesitlerinde DG ve hipokampus, iç içe geçmiş iki C harfi şeklinde görülmektedir (Şekil 2-b). Hipokampusla yakın anatomik ve fonksiyonel bağlantıya sahip olan DG'da, granül hücre ve çeşitli internöronlar bulunur. DG'da üç farklı tabaka belirlenmiştir. Dentat hilustan başlayarak yukarı doğru bu tabakalar, polimorf, granülozum ve moleküllere şeklinde adlandırılır (10), (Şekil 3-a).



Şekil 3. (a): Dentat Girus Hücre ve Tabakaları. (b): CA1 ve CA3 Alanlarındaki Tabakalar ve Piramidal Hücreler (Kaynak 253'den değiştirilerek alınmıştır).



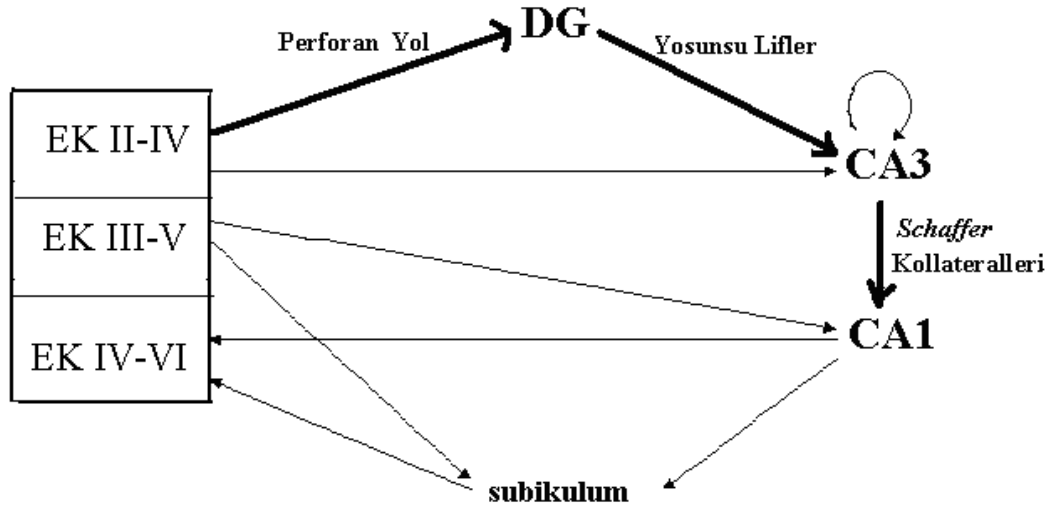
Şekil 4. Hipokampal Nöron ve Bağlantıların Anatomik Görünümü (Kaynak 253'den değiştirilerek alınmıştır).

3.2.1. Hipokampusun Bağlantıları

Hipokampusun uzun eksenine boyunca, hipokampal formasyondaki EK, DG, CA3 ve CA1 alanları arasında, tekrar eden eksitator trisinaptik devreler vardır (13). EK, DG, CA3 ve CA1 alanlarının sıralı olarak, perforan yol, yosunsu lif yolu ve *Schaffer* kollateralleri vasıtasıyla, tek yönlü bağlantı halinde oldukları anatomik ve fizyolojik olarak gösterilmiştir (210, 12), (Şekil 5). Hipokampal formasyon içinde yer alan bu projeksiyonların hepsi glutamaterjiktir.

CA3 alanından çıkan longitudinal asosiyasyon yolu ise, ventral ve dorsal yönde hipokampus boyunca uzanır ve CA3 alanlarındaki piramidal hücrelerle eksitator otoasosiyatif sinapslar yapar (200, 210).

EK'den gelen bilgiler, bu trisinaptik devredeki seri bağlantı zincirinde işlenerek iletilir. İşlenen bu bilgiler, CA1 alanı ve subikuler kompleksten başlayan ve EK'in IV.-VI. tabakalarında sonlanan projeksiyonlarla EK'e geri gönderilir (338, 8). Bu seri bağlantılara ilave olarak hipokampal formasyon, EK'in II.-IV. tabakalarından başlayan perforan yol kollaterallerinin, CA3 alanında ve EK'in III.-V. tabakalarından başlayan projeksiyonların, CA1 alanı ve subikulumda oluşturduğu monosinaptik bağlantılardan oluşan bir paralel bağlantı devresini de içermektedir (Şekil 5). Böylece EK'den CA3, CA1 alanlarına ve subikulumla, eş zamanlı olarak seri bağlantı devresinden işlenmiş bilgiler iletilirken paralel bağlantı devresinden işlenmemiş bilgiler iletilmektedir (11, 9).



Şekil 5. Hipokampusta Bilgi Akış Şeması (Kalın oklar hipokampal trisinaptik bağlantıyı göstermektedir).

İpsilateral olarak EK'den gelen afferentlerin dışında, singülat girus, kontralateral hipokampus, hipotalamus, mediyal septal nükleus suprakiazmatik nükleus ve peririnal korteksten kaynaklanan afferentler de hipokampusta sonlanmaktadır (16, 14, 235, 352, 302). Hipokampus, EK'e ilave olarak frontal

korteks, talamus, hipotalamus, septal nükleusler, ventral striatum, amigdala, kontralateral hipokampus ve serebelluma projeksiyon yapmaktadır (16, 338, 362).

Hipokampal piramidal hücre fonksiyonları, çeşitli sinaptik inputların kontrolü altındadır. Lokus seruleus (LC), rafe nükleusları ve ventral tegmental alan (VTA)'dan gelen monoaminerjik afferentler, hipokampal alanları innerve ederler (124, 343, 145).

3.2.2. Hipokampal Fonksiyonlar

Hipokampus, diğer kortikal bölgelerde uzun süreli deklaratif hafıza şeklinde pekiştirilecek olan bilgilerin geçici olarak depolandığı yerdir (297, 277). Kısa süreli bellekte yer alan spasyal ve epizodik bilgilerin uzun süreli hafızada pekiştirilmesi, birbiriyle ilişkilendirilmesi, geri çağırılması, yeniden organize edilmesi ve söndürülmesinde de hipokampal işlevlerin önemli olduğu belirlenmiştir (329, 232, 241, 155, 108). Hipokampusun ayrıca, dolaylı yoldan sonuç çıkarma, yiyecek seçimi, spasyal çalışma hafızası, spasyal yönelimi öğrenme, şartlanma gibi çeşitli öğrenme ve bellek fonksiyonları tanımlanmıştır (55, 107, 24, 355, 37).

Hipokampusun, olfaktor sistemle, emosyonel ve otonomik fonksiyonlarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (52, 264, 287). Ayrıca bağışıklık, üreme, ağrı algılanması, yiyecek alımı, kan basıncı, iyon dengesi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonların, günlük ya da yıllık ritimlerinin düzenlenmesi gibi hipokampal roller bildirilmiştir (192, 76, 131, 275). Bununla birlikte hipokampal fonksiyonlar tartışmalıdır. Hipokampusun hem hafıza ve öğrenme fonksiyonları hem de diğer fizyolojik fonksiyonlarıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (155, 192).

Sıçanlarda hipokampal fonksiyonun, özellikle spasyal öğrenme ve hafıza için gerekli olduğu ortaya konmuştur (356, 232, 244). Kemirgenlerde yapılan hipokampal hafıza çalışmalarının çoğunda, öğrenme, hatırlama, konsolidasyon gibi hafıza evrelerinin değerlendirilmesinde, spasyal performans gerektiren su tankı ve tek denemeli aktif veya pasif kaçınma testleri kullanılmaktadır (51, 154).

3.2.2.1. Hipokampustaki Uzun Süreli Sinaptik Değişiklikler

Öğrenme ve hafızaya ait sinaptik değişiklikler (plastisiteler), ilk defa hipokampal formasyonda yer alan bağlantılarda, aktivite bağımlı uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) şeklinde gösterilmiş ve tanımlanmıştır (44, 4, 218). Günümüzde LTP ve LTD ölçümü, hafızaya ait sinaptik değişikliklerde rol oynayan moleküler mekanizmaları tespit etmek ve tanımlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hipokampal LTP'un, en az 1 saat devam eden ilk fazı erken LTP ve minimum 6 saat olmak üzere günler, haftalar ve yıllarca devam eden sonraki fazı ise geç LTP olarak adlandırılmaktadır (5). Bu fazlar, hipokampal LTD'da da meydana gelmektedir (288). Yeni genlerin transkripsiyonu ve protein senteziyle birlikte LTP ve LTD'un geç fazlarının gerçekleştiği bildirilmiştir (268, 288). Geç LTP ile birlikte postsinaptik dentritik morfolojide, bununla uyumlu presinaptik aktif zonlarda değişiklikler ve aktin hücre iskeletinde yeni bir organizasyon meydana gelmektedir (363, 207, 186). Erken LTP'un geç LTP'a dönüşmesinde, heterosinaptik olarak aktive olan D1 benzeri dopamin (DA) reseptörlerinin ve noradrenalin (NA)'in β adrenerjik reseptörlerinin önemli olduğu bilinmektedir (250, 165).

Glutamat reseptörleri hipokampal sinaptik plastisitelere, çeşitli etkilere aracılık ederler. CA3 alanın tekrarlayan kollateral, perforan yol ve CA1 alanındaki *Schaffer* kollateral sinapslarındaki LTP ve LTD indüksiyonu, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağımlıdır (231, 40, 104). Yosunsu lif CA3 sinapslarında LTP indüksiyonu ise kainat glutamat reseptörünün aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (194). İndüksiyonu gerçekleştiren LTP ve LTD'un devamı için, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA) glutamat reseptörleri gerekli olduğu ve postsinaptik bölgedeki AMPA reseptör sayısının LTP'da arttığı fakat LTD'da azaldığı belirlenmiştir (219, 65, 303, 32).

Postsinaptik membrandaki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının, NMDA reseptörlerinin, grup 1 metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonları ve endoplazmik retikulumdan salıverilen Ca^{+2} aktivitesiyle LTP indüksiyonunun gerçekleştiği bilinmektedir (138, 231, 29, 146). LTP indüksiyonu için postsinaptik bölgedeki dentritik diken (*spine*) bölümünde büyük miktarda geçici bir Ca^{+2} artışının gerekli olduğu belirlenmiştir (217, 79).

NMDA reseptör bağımlı LTP'un gerçekleşmesi için, hücre içi Ca^{+2} seviyesindeki artışla aktive olan Ca^{+2} kalmodulin ile kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII)'inin fosforile olması gereklidir (216, 122). Bu olaydan sonra, Ca^{+2} seviyesinden bağımsız bir şekilde otofosforilasyonla aktive olan CaMKII sinaptik bölgelerde toplanır (260, 129).

NMDA reseptör bağımlı LTP'un indüksiyonu ve erken fazının oluşmasında fonksiyonel rolleri olduğu düşünülen başlıca sinyal molekülleri; CaMKII, döngüsel adenosin monofosfat, protein kinaz A, protein kinaz C, mitojeni aktive eden protein kinaz, inositol 1,4,6-trifosfat, ve tirozin kinaz Src'dir (45, 159, 359,

221, 290). Ayrıca LTP'da, retrograd haberciler vasıtasıyla hızlı presinaptik değişikliklerin olduğu ve nitrik oksit, araşidonik asit, beyin derive nörotropik faktör ve sinaptik hücre adezyon moleküllerinin sinaptik haberciler gibi rol oynadıkları kabul edilmektedir (358, 364, 317).

LTD indüksiyonunun; NMDA reseptörleri, L tipi kalsiyum kanalları, metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ve intraselüler depolardan Ca^{+2} salıverilmesiyle gerçekleştiği tespit edilmiştir (104, 48, 360). Postsinaptik Ca^{+2} yoğunluğunda, düşük seviyede uzun süreli bir artış gerçekleştiğinde serin-treonin protein fosfataz kaskatı aktive olmaktadır (79, 238). Postsinaptik bölgede yükselen bu Ca^{+2} seviyesi, kalsiyum-kalmodulin bağımlı bir süreç ile kalsinörini aktive eder. Aktive olan kalsinörin, inhibitör 1-fosfatı defosforile ederek inaktive eder ve böylece serin-treonin protein fosfatazın aktivasyonu ile LTD'un indüksiyonu gerçekleşir (237, 178). Ayrıca CA1 alanında, serin-treonin protein fosfataz, CaMKII'yi defosforile ederek LTD'u fasilite etmektedir (237, 296). LTD'un oluşmasıyla birlikte, NMDA ve AMPA reseptörlerindeki uyarılma potansiyelleri de azalmaktadır (201).

3.3. Sıçan Beynindeki Katekolaminerjik Sistemler

Katekol halkası içeren ortak yapıları nedeniyle NA, adrenalin ve DA katekolamin olarak adlandırılırlar. DA motor, kognitif, endokrin, emosyonel fonksiyonların kontrolünde ve beyin ödül sisteminde yer alan önemli bir nörotransmitterdir (195). NA, uyku-uyanma döngüsünde ve motor performansın düzenlenmesinde, dikkat, öğrenme, hafıza ve emosyonel fonksiyonlarda etkilere sahiptir (20). Santral sinir sistemde DA'in etkilerine G_s proteinine bağlı D1 benzeri (D1, D5) ve $G_{i/o}$ proteinine bağlı D2-benzeri (D2, D3, D4) DA reseptörleri

aracılık etmektedir. NA etkilerini, aktive ettiği G_q proteinine bağlı α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), G_i proteinine bağlı α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2D}) ve G_s proteinine bağlı β (β_1 , β_2 , β_3) adrenerjik reseptörlerini kullanarak gerçekleştirmektedir. DA ve NA, reseptörleri aracılığıyla gen transkripsiyonunu ve iyon kanallarının aktivasyonunu değiştirerek etkilerini oluşturmaktadırlar (278, 318).

Sıçanlarda beyin nöronlarının %1'inden daha azı katekolamin içermektedir. Bu nöronlarının aksonları beynin tamamına yakınına innerve ederler ve hipokampal nöronal aktivitenin modülasyonunda önemli rol oynarlar (205, 331, 312, 86). Üç guruba ayrılan katekolamin nöronlarının önemli bir bölümünü mezensefalonda ve diensefalonda yer alan DA'erişik nöron gurubu oluşturur.

DA'erişik aktivitenin çoğu mezensefalondaki substansiya nigra'da bulunan A8-A9 ve VTA'da bulunan A10 nöronlarından kaynaklanmaktadır (205). Bazal şartlarda DA nöronları, yavaş ve düzensiz bir şekilde ateşlenirler (firing) ve tonik olarak DA salgırlar. Uyarıldıkları zaman DA nöronlarının ateşlenmelerinde ani periyodik yükselmeler (burst) meydana gelir ve salgıladıkları DA miktarında fazik bir artış gerçekleşir (261).

NA'erişik gurubu oluşturan katekolamin nöronları pons ve medulladadır. Bunların çoğu, dorsorostral ponsdaki yoğun bir nöron topluluğu olan LC'un iki simetrik nükleusunda lokalizedir (21). Bu nükleuslar, ipsilateral olarak beyne projeksiyon yaparlar. Uyku saatlerinde ateşlenme oranı azalan veya kaybolan bu NA'erişik nöronlar, uyku dışındaki saatlerde tonik bir aktivasyon gösterirler ve dikkat çeken uyarılara fazik yanıtlar oluştururlar (18, 19). Çok az sayıdaki adrenerjik katekolamin nöron gurubu ise, NA'erişik nöronlara benzer şekilde beyinde yer almaktadır (158).

3.3.1. Beyinde Katekolaminlerin Biyosentezi ve Depolanması

Katekolaminler, ortak bir sentez yolunu kullanırlar. DA'erjik nöronlara giren tirozin, önce sitoplazmada bulunan tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine ve sonra L-aromatik amino asit dekarboksilaz ile DA'e dönüşür. DA'erjik nöronlarda katekolamin sentezi bu aşamada dururken NA'erjik hücrelerde DA, sinaptik veziküller içindeki DA β -hidroksilaz enzimiyle NA'e dönüştürülür. Vezikül içine taşınan DA ve NA, bir kromogranin matrikse bağlanır (81). DA ve NA ile dolu veziküller, sinapsin proteinleri vasıtasıyla, salıverilme bölgelerine yakın aktin filamentlerine bağlı tutulurlar (152).

3.3.2. Beyinde Katekolaminlerin Salıverilmesi ve Katabolizması

DA ve NA nörotransmitterleri beyinde, hem sinaps hem de sinaps dışı terminallerde bulunurlar, sitoplazmik yol veya veziküler ekzositozla salıverilirler (347). Na^+ artışına bağlı olarak katekolaminlerjik terminallerindeki taşıyıcıların, zıt yöndeki aktivasyonu ile sitoplazmik salıverilme gerçekleşir (198). Sitoplazmik salıverilme, terminal bölgedeki reseptörlerle modüle olmaz. Adenozin trifosfat (ATP) ve Ca^{+2} artışına bağlı değildir ve düşük sıcaklıklarda inhibe olur (347, 198).

Ekzositotik salıverilme ise, veziküler döngü (ekzositoz/endositoz) içinde gerçekleşir. Veziküler döngüde, *25-kDa soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein*, *growth-associated protein-43*, sintaksin, sinaptobrevin, *synaptotagmin*, *dynamin*, *clathrin* ve benzeri çeşitli proteinlerin rol oynadıkları belirlenmiştir (117, 59). Depolarizasyonla birlikte terminal bölgedeki Ca^{+2} seviyesi yükselir (243). Bu Ca^{+2} artışına bağlı yükselen cAMP ile protein kinaz C ve kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinazların aktivasyonu sonucu

sinapsinlerin fosforile olması veya aktin filamentinin depolimerilasyonu ile veziküller aktin filamentinden ayrılır (350, 39). Serbestleşen küçük sinaptik veziküller, aktif zona bağlanarak kaynaşır ve ekzositoz gerçekleşir (311). Veziküllerin plazma membranıyla kaynaşabilmesi için, ATP'nin hidrolizi ve lokal veya sitoplazmik Ca^{+2} artışı gereklidir (311, 246). Sitoplazmik salıverilmeden farklı olarak ekzositoz, teminal bölgedeki otoreseptörlerin ve heteroreseptörlerin aktivasyonu ile modüle olmaktadır (347). Salıverilen nörotransmitterin miktarı ise, ekzositotik terminaldeki iyonotropik reseptörlerin aktivasyonu ile artarken, metabotropik reseptörlerin aktivasyonu ile azalmaktadır (314).

Salıverilen DA ve NA'nin büyük bir bölümü, katekolaminerjik terminallerde salıverilme bölgelerinin dışındaki plazma membranına lokalize, Na^+/Cl^- bağımlı katekolamin taşıyıcıları ile geri alınır (247). Geri alınan NA ve DA'nın çoğu, vakuolar H^+-ATP_{az} 'in oluşturduğu H^+ gradyanına bağımlı olan veziküller monoamin taşıyıcı 2 vasıtasıyla tekrar veziküllerde depolanırken geride kalan bölümde, mitokondrinin dış membranında bulunan monoamin oksidaz ile katabolize olur (117). Plazma membranındaki katekolamin-O-metiltransferaz enzimi ise, hücre dışında kalan DA ve NA'yi katabolize eder. DA'erişik sinir uçlarındaki DA, monoamin oksidaz ile 3,4-hidroksifenilasetik asit (DOPAC)'e çevrildikten sonra hücre dışına çıkar ve katekolamin-O-metiltransferaz ile homovalinik asite okside olur. Monoamin oksidaz enzimiyle NA'erişik sinir uçlarındaki NA, önce 3,4-dihidroksi-mandelik aldehide çevrildikten sonra 3,4-dihidroksimandelik asite ve 3,4-dihidroksifenilglükol (DHPG)'e dönüştürülür. Katekolamin-O-metiltransferaz, hücre dışına çıkan 3,4-dihidroksi-mandelik

aldehidi vanillilmandelik asite çevirirken, DHPG'ü 3-metoksi-4-hidroksi fenilglolikol'a çevirmektedir.

3.3.3. Noradrenalinin Hipokampustaki Etkileri

LC'daki A6 nöronlarından gelen dorsal NA'erjik demet ipsilateral olarak hipokampal tabakalarda sonlanır. Hipokampusta NA'erjik aksonlar, mm³'de 2,1 milyon varikozit oluştururlar ve NA'erjik innervasyonun en yüksek olduğu yer CA3 alanın lusidum tabakası iken, en düşük olduğu yer CA1 alanının lakunozum-molekölare tabakasıdır (211). Hipokampustaki NA'erjik varikozitlerden ancak %15'i internöronlarla ve piramidal hücrelerle simetrik sinapslar oluştururlar (121).

Hipokampusta salıverilen NA miktarı; NA'erjik terminallerdeki otoreseptör α_2 reseptörleri ve heteroreseptör D₂ ve GABA_B reseptörlerinin aktivasyonu ile azalmakta fakat otoreseptör α_1 reseptörü ve heteroreseptör D₁, GABA_A, NMDA, AMPA/kainat glutamat reseptörlerinin ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonu ile artmaktadır (346). Ayrıca, NA'erjik terminallerin dışında lokalize muskarinik asetilkolin reseptör 1 ve β reseptörlerinin aktivasyonu da hipokampusta salıverilen NA miktarını artırmaktadır (346). Hipokampusta serotoninin artışı ve serotoninin 3 reseptörünün aktivasyonu ile NA salgılanmasının inhibe olduğu, *in vivo* olarak gösterilmiştir (222). Hipokampal NA'erjik terminallerdeki GABA taşıyıcılarının, ekzositotik NA salıverilmesine aracılık ettiği bilinmektedir (49).

Adrenerjik reseptörlerin tümünün hipokampusta eksprese olduğu tespit edilmiştir (172, 248, 144). Hipokampal piramidal nöronların eksitabilitesi, yüksek NA konsantrasyonlarında ve α_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile azalırken, düşük

NA konsantrasyonunda ve β reseptörlerinin aktivasyonu ile artmaktadır (299, 242).

NA seviyesinin yükselmesi ve adrenerjik reseptörlerin aktivitesi sonucunda, hipokampal uzun süreli sinaptik plastisite (LTP, LTD) ve hafıza testlerinin performanslarında artışlar belirlenmiştir (165, 295, 271, 92). Edinilen bilgilerin hipokampal hafızada uzun süre tutulması için, β_1 reseptör aktivitesinin önemli olduğu bildirilmiştir (259, 239). α_1 reseptörü ise, hipokampal piramidal hücreleri inhibe eder ve internöronlardan GABA salınmasını artırır (294, 38). Bu şekilde hipokampal bazal aktiviteyi azaltan NA, eksitator inputlara hipokampal nöronların cevabını artırmaktadır (298). Ayrıca α_2 reseptörlerinin aktivasyonu ile CA1 alanındaki perforan yol sinapslarında çok güçlü bir inhibitör etkinin olduğu ve hafıza performansının azaldığı belirlenmiştir (257, 293).

3.3.4. Dopaminin Hipokampustaki Etkileri

Retrorubral alan (A8), substansiya nigra (A9) ve VTA (A10)'daki DA' erjik nöron aksonları, CA1 alanında daha fazla olmak üzere, CA1 ve CA3 alanlarındaki piramidal nöronlarda simetrik sinapslar oluştururlar (343, 227). Ayrıca CA1 alanında, VTA'dan gelen projeksiyonların DA' erjik varikoziteler oluşturduğu belirlenmiştir (95). Hipokampusta salınan DA miktarı, nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ve NMDA, AMPA/ kainat glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile artmaktadır (61, 220).

Çoğu D5 ve D4 reseptörü olmak üzere DA reseptörlerinin tamamının hipokampusta eksprese olduğu tespit edilmiştir (93, 197). DA' in hipokampal piramidal hücrelerdeki inhibitör etkileri, *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir

(34). *İn vivo* substansiya nigra ve VTA'nın stimülasyonunu takiben, CA1 ve CA3 alanlarında inhibisyonun gerçekleştiği tespit edilmiştir. (312).

Bununla birlikte DA'ejrik aktivasyonun hipokampal hafızada, pozitif etkileri bildirilmiştir (166, 126). CA1 kesitlerindeki LTP indüksiyonunda, NMDA reseptörlerindeki aktivasyonuyla birlikte endojen DA miktarında da önemli bir artış gerçekleşmektedir (357). Hipokampusta LTP ve LTD'un geç fazlarında gözlenen yeni protein sentezinin, DA'e bağlı gerçekleştiği belirlenmiştir (223, 310, 289). Ayrıca DA hipokampusta, D1 reseptörü aracılığıyla LTP'un erken fazında da artışa neden olmaktadır (258). LTD'un indüksiyonu, D1 reseptörlerinin aktivasyonuyla artarken D2 reseptörlerinin aktivasyonuyla önlenmektedir (68).

3.4. Hormonlar ve Hipokampal Aktivite

3.4.1. Melatonin

Açık ismi 5-metoksi-N-asetilriptamin olan melatonin (MEL), bir çok biyolojik fonksiyona sahip bir pineal bez hormonudur (112). Pineal beze ilaveten retina, barsaklar, gözyaşı bezi, testisler ve başka bölgelerden de MEL salgılandığı bildirilmiştir (127, 274, 225, 324).

MEL salgılanmasında karanlık-ışık döngüsü ve hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus düzenleyici rol oynamaktadır (112, 280). Sentezinde pinealositlerdeki adrenerjik reseptör aktivasyonu esas rolü üstlenir (339). Bu sentezin kontrolünde hız sınırlayıcı basamakta yer alan arilalkilamin-N-asetiltransferaz enziminin transkripsiyonu ile MEL sentezi başlar. Kan yoluyla pineal hücreye ulaşan triptofandan MEL sentezi, dört ardışık enzimatik reaksiyon sonucunda tamamlanır (306). MEL sentezi sirkadiyen ritim gösterir. Sentez,

karanlık periyot başladıktan birkaç saat sonra artar ve aydınlık periyot başlamadan kısa bir süre önce azalır (162, 345).

Sıçanlarda plazmadaki yarılanma süresi yaklaşık 20 dakika olan MEL, karaciğerde önce 6-hidroksi-MEL'e ve sonra 6-sulfoksi-MEL'e dönüşerek idrarla atılır (128, 190). MEL'in küçük bir miktarı da, beyinde metabolize olur ve *N-γ-acetyl-5-methoxy kynurenamine* dönüşür (319). Dolaşımdaki MEL'in, VTA/substansiya nigra dahil çok sayıda beyin bölgesine geçerek bağlandığı bildirilmiştir (354, 335).

MT1, MT2 ve MT3 olarak adlandırılan MEL reseptörleri belirlenmiştir (103). Sırayla G_i/G_o ve G_q proteinlerine bağlı MT1 ve MT2 reseptörleri, talamus, serebral ve serebellar kortesler, hipotalamus, hipokampus gibi çeşitli santral sinir sistemi bölgesinde yer alırlar (282, 193, 230). Bu reseptörlerin aktivasyonu ile adenilat siklaz ve guanilat siklaz yolu inhibe olur fakat fosfolipaz C aktivasyonu ile inositol 1,4,6 trifosfat, Ca^{+2} , diaçilgliserol ve araşidonik asit seviyeleri artar (340). Ayrıca MEL, hücre membranındaki bazı reseptör ve kanallara, sitozolik ve nükleer elementlere de bağlanmaktadır (249). MEL, kalmodüline bağlanarak CaMKII aktivasyonunu modüle etmektedir (35, 36).

MEL, uyku, üreme, yaşlanma, beslenme, hafıza, immün sistem, puberte ve antioksidan sistem gibi pek çok biyolojik süreçte etkilidir (316, 345, 281, 214, 283, 279). Uyku bozuklukları kanser, Alzheimer hastalığı, anksiyete, depresyon, şizofreni gibi birçok durumun düzeltilmesinde de araştırma konusu durumundadır (53, 323).

3.4.1.1. Melatonin Hormonunun Hipokampustaki Etkileri

Hipokampusta, arilalkilamin-N-asetiltransferaz enzimi mevcuttur fakat MEL sentezi gerçekleşmemektedir (80). MT1 ve MT2 reseptör mesajcı ribonükleik asit (mRNA)'lerinin, hipokampal piramidal hücrelerde eksprese oldukları belirlenmiştir (240). Ayrıca MEL hipokampusta, GABA_A reseptörleri ve K⁺ kanallarına, kalmodulin, protein kinaz A, protein kinaz C ve serbest oksijen radikallerine de bağlanabilmektedir (249). MEL, MT2 eksprese eden hücrelerdeki GABA_A reseptörlerini fasilite etmektedir (349). Diğer yandan hipokampal piramidal hücrelerdeki potasyum kanallarının indol bölgeleriyle etkileşime giren MEL, hücre dışına yönelmiş olan K⁺ akımlarını inhibe etmektedir (157). NMDA reseptörünün ekspresyonunda, MEL de indüksiyon oluşturmaktadır (94). Hipokampusta MEL, önemli antioksidatif etkilere sahiptir (90).

Hipokampal nöronal aktivite üzerinde MEL, MT1 reseptörleriyle inhibitör ve MT2 reseptörleriyle eksitatör etkiler oluşturmaktadır (171, 349, 240). MT2 reseptörünün aktivasyonu, hipokampal LTP ve spasyal hafıza için önemlidir (191). Kemirgenlerde hipokampusta bulunan MEL reseptör seviyesinde, diürinal osilasyonların olduğu ve bu osilasyonlarla, piramidal hücrelerin MEL'e verdikleri spontan yanıtların değiştiği tespit edilmiştir (240, 110). Ayrıca MEL, hipokampal LTP ve kısa süreli nöronal plastisitelerde de diürnal osilasyonlara neden olmaktadır (273, 111). Hipokampusta hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunda düzenleyici etkiler oluşturan MEL, sinaptik plastisiteye ait yapısal değişikliklerde de yer almaktadır (30).

MEL, kısa-süreli hafızayı fasilite etmekte ve spasyal bilgilerin hafızaya alınmasında rol oynamaktadır (15, 367, 115). Hipokampusta, bazal sinaptik ileti

ve kısa süreli sinaptik plastisitede değişiklik oluşturmayan MEL, LTP indüksiyonunu NMDA reseptörlerinden bağımsız olarak inhibe etmekte ve GABA_A reseptörlerini aktive ederek, LTP’da azalmaya neden olmaktadır (78, 351).

3.4.1.2. Beyin Katekolamin Seviyelerinde Melatonin Hormonunun Etkileri

Beyindeki bölgesel katekolamin düzeylerinde spesifik etkiler oluşturan MEL, hipokampusun ventral bölümünde uyarılmış DA salgılanmasını baskılamaktadır (370). Ayrıca MEL, retinada, hipotalamusta, medulla ve ponsta DA salıverilmesini inhibe etmektedir (102, 370, 372, 373). Hipotalamusta DA’erjik terminallere DA’in geri alınmasında azalmaya neden olan MEL’in, hipotalamus DA salıverilmesinde sirkadiyen inhibitör etkiler oluşturduğu ve karanlık periyotta DA’erjik aktiviteyi azalttığı belirlenmiştir (62, 371, 276). MEL’in hipotalamo-hipofizier DA’erjik etkilerinin, üreme sisteminin mevsimsel modülasyonu açısından önemli olduğu kabul edilmektedir (203). MEL diğer bölgelerin aksine striatumda, DA’erjik aktivasyonu artırmaktadır (173).

MEL pineal bezde, spontan NA salıverilmesini değiştirmez fakat K⁺ ile indüklenen NA salıverilmesini azaltmakta ve NA geri alım hızını düzenlemektedir (69). MEL reseptörlerinin aktivasyonu, hipotalamusutaki NA’erjik terminalerde NA sentezinde oluşturulan inhibitör etkiyi yavaşlatmaktadır (113). Ayrıca intraperitoneal olarak verilen MEL ile lateral hipotalamik nükleusdeki NA’erjik nörotransmisyonun arttığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (60). MEL, nükleus akkübensde NA salıverilmesinde inhibitör etki oluşturmaktadır (60).

Kemirgenlerde uzun süreli MEL tedavisi, beyin sapındaki NA sentezinde azalmaya neden olmaktadır (7).

3.4.2. Leptin

Adipoz doku ile beyin arasında bağ oluşturan ve hipotalamustaki etkileriyle doyumluk hissi veren leptin, 1994 yılında ob geninin ürünü olarak belirlenmiştir (150, 366). Leptin, yiyecek tüketimini azaltarak ve enerji kullanımını artırarak vücut ağırlığını düzenler (141, 120). Leptin hormonunun büyük bir bölümü beyaz yağ dokusundan sentezlenmektedir (366). Aynı zamanda hipotalamus, korteks, serebellum, hipokampus, glial hücreler, mide, plasenta, iskelet kasları, osteoblastlar gibi birçok beyin bölgesi ve periferik dokuda leptin ve leptin mRNA'ı tespit edilmiştir (229, 333, 334). Pulsatil ve sirkadiyen ritimle salgılanan leptinin plazma düzeyi, gece ve sabah saatlerinde yüksektir, saat 11.00'de düşmeye başlar, saat 17.00'de en düşük seviyeye indikten sonra tekrar yükselir (291). Plazmadaki leptin seviyesi vücuttaki yağ kitlesiyle orantılıdır (215). Dolaşımdaki leptin, kan-beyin bariyerinden geçerek, beyne girebilmektedir (26). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki leptin konsantrasyonu, 0.07-0.22 nm/ml ($\sim 10^{12}$ - 10^{11} M)'dur (57). Sıçanlarda plazma yarı ömrü 3-10 dakika olan leptinin büyük bir bölümü, böbreklerde metabolize olmaktadır (344, 84).

1995'de izole edilen leptin reseptörü, bir sitokin reseptörüdür ve db geni tarafından kodlanır (321, 161). Uzun ve kısa olmak üzere iki ayrı formda, toplam 6 tane leptin reseptörü belirlenmiştir (322). Leptin reseptörü beslenmenin düzenlenmesinde önemli bir role sahip paraventricüler nükleus ile arkuat, supraoptik, dorsomedial, ventromedial, periventricüler nükleuslar ve lateral hipotalamus gibi hipotalamik alanlara ilaveten piriform korteks, hipokampus,

serebellum, talamus, amigdala, substansiya nigra, LC, VTA, serebral korteks, olfaktor yollar gibi birçok bölgede tespit edilmiştir (334, 137, 116, 109, 153). Santral sinir sistemi ve periferik bölgelerdeki leptin reseptörleri, reproduktif sistemin fonksiyonlarında, osteogenezde, ağrı eşiğinde, santral sinir sisteminin gelişiminde, hafızada, hemotopoezde, immün sistemde ve diğer birçok fonksiyonda önemli etkilere aracılık ederler (28, 175, 188, 315, 202, 125, 209).

Leptinin uzun reseptör izoformu olan b ob reseptörü büyük bir ekstrasellüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran kısım ve oldukça büyük bir intrasellüler kısım olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu reseptör, janus protein tirozin kinaz 2 ile sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör-3'ü, insulin reseptör substrat proteinlerini, inositol 1,4,6-trifosfat kinazı, src-homolog/kolejeni fosforile ederek ya ras- mitojeni aktive eden protein kinazı ya da sitokin sinyal baskılayıcı 1-3 sinyal yollarını aktive etmek suretiyle sırayla transkripsiyonu uyarır veya baskılar (161). Ayrıca leptin, inositol 1,4,6-trifosfat kinaz sinyal yolu ile K_{ATP} ve Ca^{+2} akışıyla aktive olan K^{+} kanallarını aktive eder ve mitojeni aktive eden protein kinaz, Src tirozin kinaz ve 1,4,6-trifosfat kinaz vasıtasıyla da NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu değiştirir (147, 301, 300). Leptin reseptörlerinin feedback inhibisyonuna, sitokin sinyal baskılayıcı 1-3 sinyal yolu aracılık eder (41).

Leptinin kısa reseptör izoformları olan a, c, d, f ob reseptörleri ise, santral sinir sisteminin birçok bölümünde ve periferik dokularda tespit edilmiştir (322). Transmembran bölüm içermeyen e ob reseptörü ise çözülebilen bir reseptördür (322). Uzun reseptör izoformu b ob reseptörden farklı olarak a, c, d, f ob

reseptörleri küçük bir intrasellüler bölüme sahiptir ve sinyal iletmeye yetenekleri sınırlıdır (42).

3.4.2.1. Leptin Hormonunun Hipokampustaki Etkileri

CA1-CA3 alanlardaki piramidal hücrelerin akson, soma, dendritlerinde b ob reseptörünün immünoreaktivitesi gösterilmiştir (332, 301). Hipokampusta leptin reseptörlerinin ekspresyonu, beslenme kısıtlandığında artmaktadır (85). Ayrıca CA3 alanındaki piramidal nöronların nükleusunda, leptin ve leptin mRNA'ı tespit edilmiş ve bu bölgeden leptinin sentezlenerek salıverildiği görüşü ileri sürülmüştür (334).

Leptinin, spasyal öğrenme ve hafıza performanslarında fasilitatör etkiler oluşturduğu ve b ob reseptör yetersizliği olan kemirgenlerde spasyal hafıza performansının düşük olduğu belirlenmiştir (85, 255, 256, 202). Hafıza fonksiyonları bozuk yaşlı farelerde hipokampusa infüze edilen leptin, spasyal hafızanın konsolidasyonunu artırmaktadır (114).

Ayrıca leptinin hipokampal hafızadaki etkileri, elektrofizyolojik ve moleküler bulgular da ortaya konmuştur. Hipokampusta leptin, aktive haldeki NMDA reseptörlerindeki Ca^{+2} akışını yükselterek LTP ve LTD'un indüksiyonuna neden olmaktadır (300, 202). Hipokampusta, LTP indüksiyonu ve Ca^{+2} bağımsız CaMKII aktivitesinde leptinin doz bağımlı ters U şeklide etkiler ortaya çıkardığı, b ob reseptörlerinin ise bazal CaMKII aktivitesinin devamı, LTP ve LTD indüksiyonu için gerekli olduğu tespit edilmiştir (202, 255). Leptin hipokampusta, kısa süreli-potansiyalizasyonu LTP'a dönüştürmekte ve DG'de LTP'da artışa neden olmaktadır (300, 353).

Leptin hipokampusta, plastisiteyle ilgili olabilecek bazı yapısal değişiklikleri de indüklemektedir. Aktin iskeletini reorganize eden leptin, dentritik yapıyı yeniden şekillendirmekte ve böylece Ca^{+2} akışıyla aktive olan K^{+} kanalları sinaptik bölgede toplanmaktadır (251, 254). Ayrıca hiperpolarize şartlarda leptinin, NMDA reseptörlerinin Mg^{+2} blokajında ve ekspresyonunda artış oluşturduğuna dair bulgular vardır (307, 202). Mg^{+2} içermeyen hipereksitabil *in vitro* şartlarda da leptin, NMDA reseptör bağımlı LTD' u indüklemekte ve Ca^{+2} akışıyla aktive olan K^{+} kanallarını aktive ederek oluşturduğu nöronal inhibisyonla güçlü bir antikonvülfik etki meydana getirmektedir (106, 301). Leptin, hipokampal aktivasyonu ile antidepresan etkiler de oluşturmaktadır (212).

Leptin ve ob reseptörleri, hipokampal gelişim için gereklidir. Doğal mutasyonlu leptin üretemeyen (ob/ob) ve b ob reseptörünü eksprese etmeyen (db/db) farelerde, bazı hipokampal sinaptik ve glial protein (*syntaxin-1*, *25-kDa soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein* ve sinaptobrevin, proteolipit protein, glial fibrillari asitik protein) seviyeleri düşmekte ama *growth-associated protein-43* artmaktadır (6). Uzun süreli leptin tedavisi, hipokampal nöronlarda antiapoptotik etki oluşturarak nöronların yaşam sürelerini uzatmaktadır (85).

3.4.2.2. Beyin Katekolamin Seviyelerinde Leptin Hormonunun Etkileri

Leptin, reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu etkilerle, santral sinir sistemindeki katekolamin transmisyonunu değiştirmektedir. Obez sıçanların santral sinir sistemindeki katekolamin metabolizmasının değiştiği ve lateral hipotalamik alanda DA seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (361).

Hastings ve arkadaşları leptin perfüzyonuyla, bazal hipotalamik NA akışının değişmediğini *in vitro* olarak göstermişlerdir (148). Benzer şekilde diğer bir *in vitro* çalışmada da leptinin, hipotalamik sinaptozomlarda, depolarizasyonla indüklenen NA ve DA salıverilmesinde inhibisyona neden olduğu fakat bazal bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (54). Bu iki çalışmanın aksine son zamanlarda gerçekleştirilen bir *in vitro* çalışma ise leptinin, doz bağımlı olarak hipotalamik bazal NA salıverilme düzeyinde % 110-300 oranında azalmaya neden olduğu ve ortama tatbik edilen *bicuculline* (GABA_A reseptör antagonisti) ile bu etkinin tamamen önlendiği gözlenmiştir (118). Bu *in vitro* çalışmalardan farklı olarak sistemik bir çalışmada, tek doz intraserebroventriküler (İSV) leptin uygulanıp, 5 saat sonra analizler yapılmıştır. Sonuçta leptinin etkisiyle paraventriküler ve arkuat nükleus, ventromediyal ve dorsomediyal hipotalamusta NA düzeyinde ve paraventriküler nükleusde DA düzeyinde önemli miktarlarda azalma olduğu *in vivo* olarak belirlenmiştir (73).

Lateral ventrikül içine verilen leptin, nükleus akkübensde hem bazal hem de toklukla uyarılan DA salıverilmesinde önemli bir azalmaya yol açmaktadır (187). Leptinin *in vitro* şartlarda, medullanın bazal NA salıverilmesinde önemli bir artışa neden olduğu ve leptin tatbikinden sonra verilen K⁺ uyarısı ile hipotalamus ve medulladaki DHPG seviyesinin yükseldiği görülmüştür (148). Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, %40 besin kısıtlaması uygulanan farelere 5 gün uygulanan leptin tedavisi sonucunda NA seviyesinin arttığı fakat DA seviyesinin azaldığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (85).

3.4.3. Ghrelin

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve ekibi tarafından büyüme (*growth*) hormonu salgılatıcı (GHS) tip 1a reseptörünün endojen ligandı olarak mideden izole edilmiştir (182). 28 amino asitten oluşan ghrelin hormonunun açillenmiş şekli, biyolojiksel aktivite gösterebilmektedir (182). Dolaşımdaki ghrelinin çoğu, midedeki oksintik bezinde ve ince barsaklarda bulunana X/A-benzeri hücrelerden salgılanmaktadır (87). Bununla birlikte hipofiz ve hipotalamus ile pankreas, plasenta, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, immün sistem ve kas gibi birçok periferik dokuda da az miktarda ghrelin üretildiğine dair bulgular mevcuttur (130, 88, 183, 139). Dolaşımdaki ghrelin, kan beyin bariyerini geçerek, beyne girebilmektedir (27).

Plazma ghrelin seviyesi, açlıkla artmakta ve gün içerisinde spontan olarak değişmektedir (325). Saat 09.00'da en yüksek seviyeye çıkan plazma ghrelin seviyesi, öğleden sonra devamlı bir şekilde düşerek saat 02.00'de en düşük seviyeye iner ve sonra yükselmeye başlar (291). Yemek saatlerinden 1-2 saat önce yükselen plazma ghrelin seviyesi, yemekten sonra bir saat içinde düşer (337). Karaciğer ve böbreklerde metabolize edilen ghrelinin, plazmadaki yarı ömrü 30 dakikadır (337).

Ghrelin ile aktive olan G protein-bağımlı GHS tip 1a ve GHS tip 1b reseptörlerinin, birçok santral sinir sistemi ve periferik bölgede eksprese oldukları tespit edilmiştir (140, 224). GHS tip 1a reseptörünün aktivasyonu sonucu, inositol 1,4,6-trifosfat ve protein kinaz C seviyelerindeki artışla birlikte hem hücre içi depolarından salıverilen hem de L-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarından giren Ca^{+2} ile hücredeki Ca^{+2} seviyesi yükselir ve K^{+} kanallarında inhibisyon

gerçekleşir (67). Yaygın bir ekspresyona sahip olan GHS tip 1b reseptörünün, fonksiyonel önemi bilinmemektedir (308). GHS tip 1a reseptörü mRNA'sının başta hipotalamus ve hipofiz olmak üzere hipokampus substansiya nigra, VTA, dorsal ve median rafe nükleusleri gibi çeşitli beyin bölgelerinde eksprese oldukları gösterilmiştir (176, 369, 224). Hipotalamus ve hipofizde yer alan GHS tip 1a reseptörünün aktivasyonu, iştahı artırırken enerji kullanımını azaltır ve büyük miktarda büyüme hormonunun salıverilmesine neden olur (156, 309).

Ghreltin, multifonksiyonel bir hormondur. Santral sinir sistemi ve periferik bölgelerdeki GHS reseptörlerinin aktivasyonu, immunolojik, kardiyolojik, onkolojik, reproduktif, nöroendokrinolojik, metabolik, gastro-enterik sistemlerde, ağrı eşiğinde, uykuda, hafıza ve davranışlarda birçok farklı etkilere aracılık etmektedir (337, 189, 98, 17).

3.4.3.1. Ghrelin Hormonunun Hipokampustaki Etkileri

Hipokampusta, GHS reseptör mRNA ekspresyon seviyesinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir (176, 369). İSV yolla verilen ghrelin ile hipokampal GHS reseptörlerinin aktive olduğu ve c-fos ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (245). Hipokampal piramidal hücrelerde, GHS reseptörlerinin D1 reseptörleriyle birlikte koeksprese oldukları ve GHS reseptörlerinin aktivasyonu sonucu döngüsel adenzin monofosfat miktarında meydana gelen yükselmenin D1 reseptör cevabında artışa neden olduğu *in vitro* olarak belirlenmiştir (170). Spasyal hafıza testinden hemen önce ghrelinin hipokampus içine tatbikiyle hafızada tutulan bilgi seviyesinde ve ayrıca tüketilen yiyecek miktarı ile anksiyojenik davranışlarda yükselme olduğu bildirilmiştir (64, 63).

Diano ve arkadaşları hafıza eğitiminden hemen sonra santral veya periferik yolla ghrelin verdikleri sıçan ve farelerde, hipokampal hafıza performansının yükseldiğini rapor etmişlerdir (98). İlave olarak bu araştırmacılar, subkutan yolla uyguladıkları 4 günlük ghrelin tedavisi sonucunda da ghrelin geni nakavt transjenik farelerde gözlenen spasyal öğrenme ve hafızadaki sorunların hızlı bir şekilde düzeldiğini ve CA1 alanındaki dentritik dikenlerde yer alan sinaps sayısının arttığını belirlenmişlerdir. Bu tedavide verilen ghrelin dozundaki artışla birlikte spasyal hafıza performansında %20-30'a varan düzeylerde yükselme gerçekleşmiştir (98). Ayrıca ghrelin tedavisi ile sinaptik aktivasyonun değiştirdiği ve LTP'un arttığı gözlenmiştir. Benzer şekilde beta-amiloyid protein seviyesi yüksek ve hafıza fonksiyonları bozuk yaşlı farelere hafıza eğitiminden hemen sonrası ISV yolla tatbik edilen ghrelin ile spasyal hafızanın konsolidasyonunda ters U şeklinde bir etkinin oluştuğu ve orta dozlardaki ghrelinin bilgilerin hafızada tutulma düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (98).

3.4.3.2. Beyin Katekolamin Seviyelerinde Ghrelin Hormonunun Etkileri

Periferik ghrelinin etkisiyle hipotalamik arkuat nükleusde meydana gelen NA artışının, santral beslenme davranışlarının başlamasında önemli bir role sahip olduğu tanımlanmıştır (89). Farelere santral yolla tatbik edilen ghrelinin, nükleus akkübensde hızlı bir DA artışına neden olduğu belirlenmiştir (168, 169). Ghrelin, VTA'daki nöral aktiviteyi değiştirmek suretiyle nükleus akkübensdeki DA seviyesini yükseltip, yiyeceklerin ödül (*reward*) yönünü etkilemekte ve yiyecek tüketimini artırmaktadır (2).

Amaç: Bu çalışmada santral yolla uygulanan leptin, ghrelin ve MEL hormonlarının, sağ ve sol hipokampal katekolamin seviyelerinde yol açabilecekleri akut etkilerin gösterilmesi amaçlanmıştır. Mevcut bilgiler birlikte sözkonusu hormonların beyindeki seviyelerinde bazal şartlarda meydana gelen artışlara bağlı hipokampal katekolamin seviyelerinde oluşabilecek değişikliklerin tespiti, bu hormonlarla beyin katekolaminerjik sistemler arasındaki etkileşimin anlaşılmasına katkıları sağlanacaktır. Aynı zamanda bu çalışmanın sonunda elde edilen bilgiler; leptin, ghrelin ve MEL'in tanımlanmış hipokampal etkilerinin mekanizmalarına da olası açıklamalar getirecektir.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Beslenmesi

Mevcut çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden sağlanan 42 adet Wistar cinsi 280-300 g ağırlığında, yetişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü uygulanan, standart sıcaklık ($21\pm 1^{\circ}\text{C}$) ve neme sahip odalardaki plastik kafeslerde dörderli gruplar halinde tutuldu. Hayvanlar çeşme suyu ve palet halindeki standart sıçan yemiyle beslendi. Elazığ Yem Fabrikası'nda balık unu, ayçiçeği küspesi, buğday, mısır, çavdar ve minerallerden üretilen bu sıçan yemi, %34.15 ham protein, % ham yağ, % 3.36 kalsiyum, % 1.09 sodyum, % 0.50 magnezyum, 286.80 mg/kg çinko, 920 mg/kg demir ve 29.33 mg/kg bakır içermekteydi. Kuru madde oranı %93.69 olan bu yemin verdiği metabolik enerji 2095 Kcal/kg'dı.

4.2. Deney Protokolü

Bu çalışmada, rastgele seçilen hayvanlar 6 farklı guruba ayrıldı. Gruplar; kontrol gurubu, ghrelin gurubu, leptin gurubu, leptin çözücüsü gurubu MEL gurubu ve MEL çözücüsü gurubu olarak adlandırıldı. İSV infüzyon, beyin dokusu ekstraksiyonu ve katekolamin analiz protokolleri grupların tamamında aynı şekilde uygulandı. Çalışmadaki İSV infüzyonlar, beyin dokusunun ekstraksiyonundan 20 dakika önce sağ lateral ventrikül içine 5 µl hacimler halinde yapıldı.

4.2.1. Çalışma Grupları ve Uygulanan İşlemler

1. Kontrol gurubu (n=7): Bu grupta yer alan sıçanlara İSV yolla 5 µl yapay BOS (yBOS), (Harvard Apparatus, Massachusetts, USA) infüzyonu yapıldı. Bu işlemten sonra elde edilen sağ ve sol hipokampal doku örnekleri elektrokimyasal

detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (*High Pressure Liquid Chromatography with Electrochemical Dedector*, HPLC-ECD) cihazında analiz edildi ve bazal katekolamin düzeyleri belirlendi. Bu gurub, ghrelin kontrol gurubu olarak kullanıldı.

2. Ghrelin gurubu (n=7): 0.5 mg ghrelin (rat rekombinant, Alexis Corporation, Lausen, İsviçre) üzerine 0.5 ml yBOS'ı eklendi ve kendi saklama kabı içinde vortekslenerek çözdürüldü. Daha sonra 2 ml yBOS'ı katılarak dilüe edilerek 1 µg/5µl ghrelin konsantrasyonu oluşturuldu. Bu final çözelti, 20 µl hacimlerde küçük ependorf tüplere konularak, infüzyon anına kadar -20°C'de saklandı. Bu gruptaki İSV uygulamaları, 5 µl yBOS içinde 1 µg ghrelin olarak gerçekleştirildi.

3. Leptin gurubu (n=7): Prospektüsteki talimatlara uygun şekilde leptin hormonu çözdürüldü. Orjinal saklama kabı içindeki 5 mg sıçan leptini (Sigma Chem. Co., St. Louis, ABD) 625 µl HCl ile vortekslenerek çözüldü. Daha sonra tampon olarak 375 µl NaOH eklendi ve tekrar vorteksle karıştırıldı. 5 mg/ml'lik çözüldü. Daha sonra tampon olarak 375 µl NaOH eklendi ve tekrar vorteksle karıştırıldı. 5 mg/ml'lik çözüldü. Daha sonra 2 µl (10 µg leptin) alınarak yBOS ile 5 µl'ye tamamlandı. Final çözelti, leptin çözücü oranı 2/5 şeklinde olacak şekilde hazırlandı ve infüzyonlar yapıncaya kadar -20°C'de tutuldu. Bu gruptaki hayvanlara 10 µg/5µl leptin dozu uygulandı.

4. Leptin çözücüsü gurubu (n=7): Leptin gurubunda uygulanan çözücüsünden (1.25 µl HCL+ 0.75 µl NaOH) 2 µl alındı ve yBOS eklenerek 5 µl'ye tamamlandı. Bu guruptaki hayvanlara, İSV yolla 2 µl/5 µl leptin çözücüsü dozları tatbik edildi.

5- MEL gurubu (n=7): Hassas terazide (Chyo Balance Corrp., Japonya) tartılan 10 mg MEL (Aldrich Chem. Co., Steinheim, Almanya), 100 µl etil alkol içinde vorteksle karıştırılarak çözüldü. Bu çözültiden 1 µl (=100 µg MEL) alındı ve 500 µl'ye yBOS ile tamamlandı. Bu final çözültideki MEL konsantrasyonu 1 µg/5 µl olarak sıçanlara İSV yolla uygulandı.

6. MEL çözücüsü gurubu (n=7): MEL gurubuna İSV infüzyonda tatbik edilen etil alkol (0.01 µl etil alkol) miktarına, 4.99 µl yBOS eklendi. Bu final çözülti, 5 µl olarak, gruptaki hayvanlara İSV yolla infüze edildi.

4.2.2. İntraserebroventriküler İnfüzyon

0.4 ml serum fizyolojikte çözdürülen 260 mg *chloral hydrate* (Havan Kimya, İstanbul) 500 mg/kg dozunda intraperitoneal yolla verilerek sıçanlara genel anestezi uygulandı. Tam anestezi sonrası hayvanların kafalarının üst bölgesindeki tüyler traşlanarak temizlendi. Daha sonra tutucular ve kulak barları yardımıyla, kafanın en küçük hareketi bile engellenecek şekilde sıçanlar için spesifik olan sterotaksik alete (Stoelting Co., Illinois, ABD) yerleştirildi. Hayvanların kafa bölgelerinin fronto-okspital doğrultu boyunca yere tam olarak paralel bir şekilde lokalize olmaları sağlandı. Homeotermik ısıtıcı pet ve rektal prop (Harward App.) yardımıyla hayvanların vücut sıcaklığının deney süresince $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de kalması sağlandı. Bistüri kullanılarak kafa derisi, frontal-okspital orta hattan kesildi. 10 µl'lik bir mikro enjektör (Hamilton, Bonaduz, İsviçre) vertikal olarak sterotaksik cihazın sol holderine implante edildi. Holderin lateral, antero-posteriyor ve vertikal hareketleriyle mikroenjektörün ucu kafanın bregma noktasına temas ettirildi. İşaretlenen bregma noktasının, antero-posterior ve medio- lateral koordinatları belirlendi. Bregma noktası referans alınarak sıçan

beyin atlasından (265) elde edilen -0.92 mm antero-posterior, +1.45 mm mediyo-lateral koordinatlarla sağ lateral ventrikül izdüşüm noktası sağ temporal kemik üzerinde işaretlendi. Bu noktadaki kemik doku, bir dişçi turu (Sveshin Precision. Inc. Co., Kore) kullanılarak beyin dokusuna temas etmeden çıkarıldı. Sterotaksik cihazın sol holderine infüze edilecek çözelti ile dolu bir şekilde implante edilen mikroenjektör beyin dokusuna temas edinceye kadar vertikal yönde ilerletildi. Atlastaki kordinatlara göre sağ lateral ventrikül noktasından -3.6 mm vertikal yönde beyin dokusu içine girildi ve sağ lateral ventriküle ulaşıldı. 2 dk'lık sürede toplam 5 µl infüzyon yapılarak mikroenjektör yavaşça geri çekildi. Deneylerdeki tüm enjeksiyonlar 10⁰⁰-15³⁰ saatleri arasında yapıldı. İnfüzyon bitmesinden 20 dk sonra hayvanlar dekapite edildi.

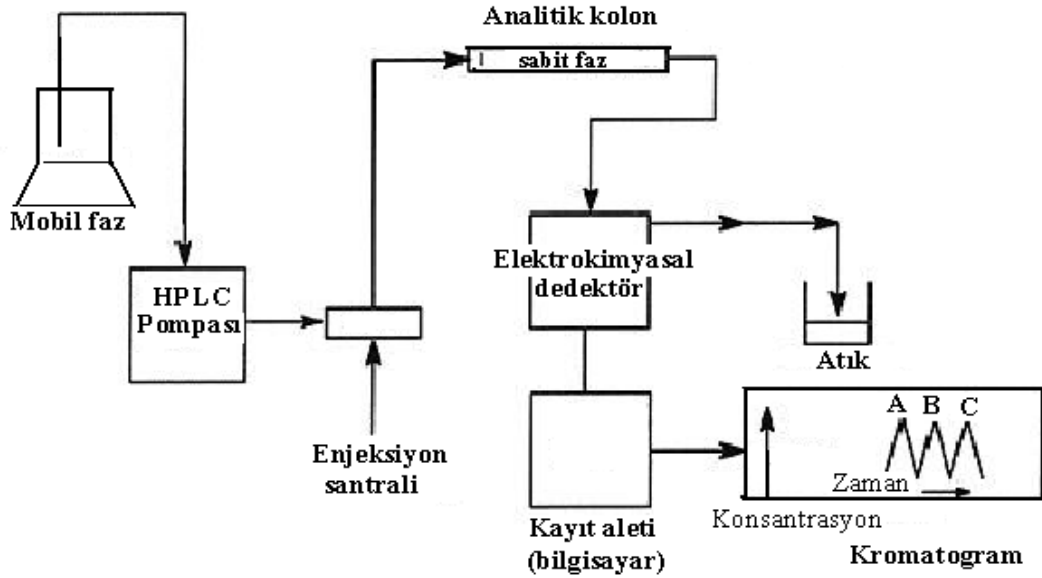
4.2.3. Beyin Dokularının Ekstraksiyonu

Dekapitasyonu takiben hayvanların kafaları alınarak, oksipito-frontal yönde her iki paryeto-temporal sütün hatları boyunca hızlı bir şekilde kemik dokuları kesildi. Kemik dokusunun ekarte edilmesinden sonra, eğimli ve uzun bir pens yardımıyla beyin dokusu hassas bir şekilde çıkarıldı. Sonra neokorteks, hemisferik orta noktadan bistüri ile kesilip yana doğru sıyrıldı. Temporal lobun mediyalinde bulunan sağ ve sol hipokampus dokuları bistüri yardımıyla çıkarılıp hemen kuru buz içinde donduruldu. Bütün işlemler yaklaşık 1 dk içinde tamamlandı. Beyin dokuları hassas terazide tartıldı. Tartma işleminden sonra dokular bir cam homojenizatörün içerisine alındı ve üzerine 900 µl 0.1 M HCL (Merck, Darmstadt, Almanya) ile 450 µl (2 nano gram/20 µl) internal standart olarak dihidroksibenzilamin (DHBA) (Aldrich Chem. Co., Steinheim, Almanya) ilave edildi. Soğuk ortamda cam homojenizatör yardımıyla 3-4 dakika homojenize

edildi. Homojenizasyondan sonra numuneler plastik ependorf tüp içinde soğutmalı santrifüj cihazına (Hettich Zentrifugen, Almanya) yerleştirildi. $+4^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve 4500 devir/dk'da 10 dk santrifüj edildi. Santrifüjden sonra tüplerin üst bölgesindeki berrak süpernatant enjektör yardımıyla alındı ve 0.20 mikrolitre por çapına sahip mikrofiltrelerden süzülükten sonra farklı ependorf tüplere kondu. Bütün süpernatant örnekleri analiz yapılincaya kadar -80°C 'de saklandı.

4.3. Katekolamin Analiz İşlemleri

HPLC-ECD sistemi biyolojik örneklerde bulunan bileşiklerin analitik olarak ayrılmasına ve kantitatif tayinine imkan veren hızlı, hassas ve güvenilir bir tekniktir (336). Mevcut çalışmada, sağ ve sol hipokampus doku örneklerindeki NA, DA, DHPG ve DOPAC düzeyleri HPLC-ECD (Waters, Milford, USA) kullanılarak tayin edildi.



Şekil 6. HPLC-ECD Cihazının Temel Modülleri.

Cihazın temel modülleri, mobil faz (çözücü) rezervuarı, pompa, enjeksiyon santrali, analitik kolon (sabit faz), elektrokimyasal dedektör, kayıt sistemi ve atık rezervuarıdır (Şekil 6).

Bu çalışmadaki katekolamin analizleri, oktadesilsilan bağlı silika ile doldurulmuş nonpolar yüzeyli C₁₈ HPLC kolonu ve metanol karışımından oluşan polar mobil fazın kullanıldığı zıt faz kromatografi metodu kullanılarak yapıldı. Bu deneylerde, 50 mm uzunluğunda, 4.6 mm iç çapında paslanmaz çelikten yapılmış 5 µm çapında dolgu maddesiyle doldurulmuş S50DS2 Nucleosil C₁₈ kolonu (Supelco İnç. Bellefonta, USA) kullanıldı. Katekolamin analizi için kullanılan mobil faz çözeltisinin içeriği aşağıdaki gibi hazırlandı;

Mobil Faz:

5 ml HPLC metanol (Aldrich Chem. Co., Steinheim, Almanya)

3 ml tetrahidroforan (Merck, Darmstadt, Almanya)

1.15 ml glasiyal asetik asit (Merck, Darmstadt, Almanya)

6.74 gr sitrik asit (Surchem Products Ltd, İngiltere)

4.81 gr sodyum sitrat (Merck, Darmstadt, Almanya)

400 mg heptasulfonik asit (Sigma Chem. Co., St. Louis, ABD)

47 mg EDTA (Sigma Chem. Co., St. Louis, ABD)

Bu kimyasallar 100 ml bidistile su içinde çözüldü ve çözelti bir litreye bidistile su ile tamamlandı. Çözeltiye NaOH (Aldrich Chem. Co., Steinheim, Almanya) ilave edilerek ve PH metre (Termo Orion, Beverly, MA, USA) kullanılarak mobil fazın pH'sı 4.9'a ayarlandı. Mobil faz çözeltisi 0.20'lik mikrofiltrelerden süzüldü. Çözeltideki hava kabarcıkları ise 15-20 dakika

sonikasyonla (J.P. Selecta, Abrera, İspanya) elimine edildi. HPLC pompasıyla (Waters 1515 Model, Milford, USA) mobil fazın akım hızı, analiz esnasında elektrokimyasal dedektör açıkken 0.7 ml/dk ve analiz yapılmayan diğer süreçlerde 0.2 ml/dk olarak ayarlandı.

4.3.1. Noradrenalin, Dopamin ve Metabolitlerin Tayini

HPLC-ECD tekniğinde numunedeki bileşikler, yüksek basınç altında kolonda bulunan dolgu maddeleriyle mobil faz arasında dağılarak ayrılır. Bu analiz işlemlerinde kromatografi cihazına eklenmiş olan elektrokimyasal dedektörde (Waters, Milford, USA) analitik birim olan “*cell*” denen bölüm üzerinde, potansiyeli belirleyen Ag/AgCl referans, potansiyelin devamını sağlayan yardımcı ve çalışan (*working*) olmak üzere üç elektrot yer almaktadır. Analizlerin tamamı, *cell*'deki cam benzeri karbon elektrotlardan +0.65 mV akım geçerken yapıldı. *Working* elektrottaki sabit akım 10 nanoamper ve *cell* ile kolonu muhafaza eden bölümün sıcaklığı 35°C olacak şekilde ayarlandı. Kolon basınçları ise analizler boyunca 3000 psi (*pound per square inch*)'in altındaydı.

Analizi istenen standart çözelti ve numuneler, 100 µl'lik bir HPLC şırıngası vasıtasıyla, 20 µl'lik volümler halinde enjeksiyon santralinden cihaza uygulandı. Enjeksiyon santralinin giriş portu her enjeksiyondan önce ve sonra metanol ile yıkandı. Katekolaminler, içerdikleri OH⁻ iyon miktarlarına bağlı olan polarite farklılıkları nedeniyle kolonu farklı hızda terk ettiler ve elektrokimyasal dedektör üzerinden geçerken *working* elektrotta amperometrik yanıtlara neden olup, kromatogramda farklı zamanlarda pikler oluşturdular. katekolaminlerin ekranda belirdikleri an, ‘tutulma zamanı’ olarak belirlendi. Numunedeki tutulma

zamanlarıyla dedeksiyonu yapılan maddelerin standartlarının tutulma zamanları karşılaştırılarak piklerin hangi katekolamine ait olduğu belirlendi.

Analiz edilen maddelerin konsantrasyonuyla doğru orantılı olan pik alanları kullanılarak kantitatif analizler yapıldı. Bilgisayar programında (Breeze Software Versiyon 3.30 SPA, Waters) elde edilen piklerin alanları hesaplanarak katekolamin miktarları belirlendi. HPLC'den elde edilen pikogram (pg) cinsinden katekolamin miktarları, yaş doku ağırlıklarına bölündü. Sonuçta konsantrasyonlar, "pg/g yaş doku" olarak elde edildi. Hesaplama işlemlerinde kullanılan formüller:

$$\text{Respons Faktör (RF)} = \frac{\text{Standart solüsyondaki DHBA'in pik alanı}}{\text{Standart solüsyondaki katekolaminin pik alanı}}$$

$$\text{Pik Konsantrasyonu} = \frac{\text{Örnekteki bilinmeyen pikin alanı}}{\text{Örnekteki DHBA pikinin alanı}} \times \text{RF} \times \text{*SF}$$

$$\text{Sonuç} = \frac{\text{Pik konsantrasyonu}}{\text{Yaş doku ağırlığı}} \text{ (pg/g yaş doku)}$$

*SF= Sulandırma Faktörü = 67.

4.4. İstatistiksel Değerlendirme

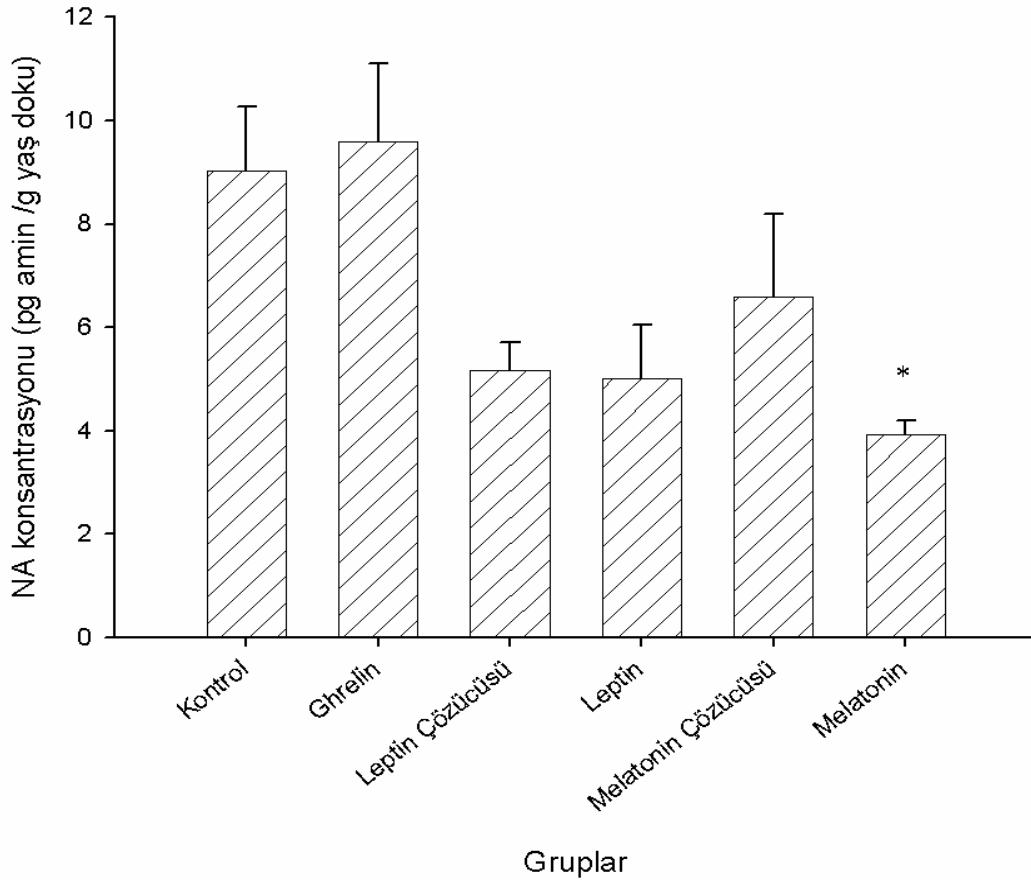
Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS paket programından (12.0 for Windows) yararlanıldı. Tüm sonuçlar ortalama±standart hata olarak gösterildi. KA analiz sonuçlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Sağ Hipokampus Katekolamin Konsantrasyonları

5.1.1. Sağ Hipokampus NA Konsantrasyonları

Melatonin çözücüsü gurubuna kıyasla melatonin gurubundaki sağ hipokampus NA konsantrasyonu düşük bulundu ($P<0.05$). Sağ hipokampus NA düzeylerinde, diğer hormon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadı. Sağ hipokampus NA seviyelerinde, kontrol grubuna göre ghrelin gurubunda anlamlı olmayan bir artış ve leptin çözücüsü gurubuna göre leptin gurubunda anlamlı olmayan bir azalma vardı (Şekil 7). Sağ hipokampus NA konsantrasyonları Tablo1’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak noradrenalin (NA) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku). * $P<0.05$, Mann Whitney-U Testi’nde melatonin çözücü grubuyla kıyaslandığında.

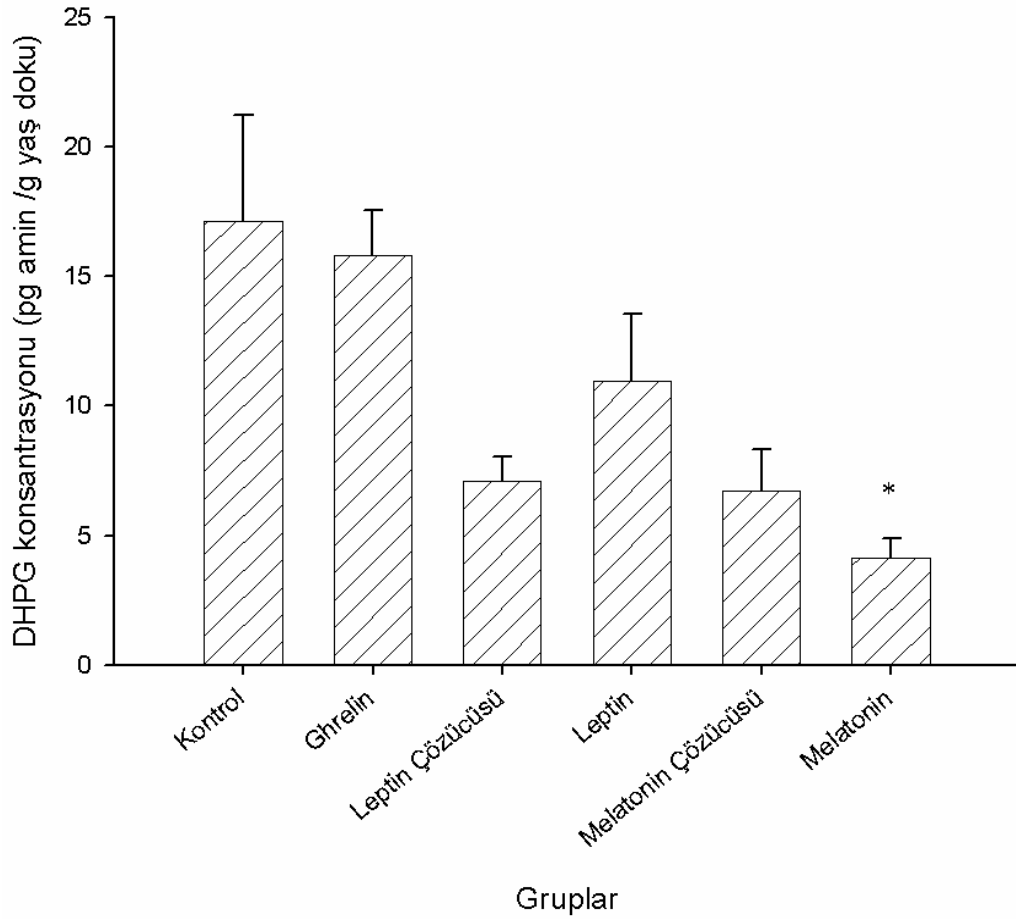
Tablo 1.Sağ Hipokampus NA, DHPG, DA ve DOPAC Konsantrasyonlarında Hormon ve Çözücülerin İntraserebroventriküler İnfüzyonundan Sonra Gözlenen Değişiklikler

Gruplar	Kontrol	Ghrelin	Leptin Çözücüsü	Leptin	Melatonin Çözücüsü	Melatonin
NA (pg amin/g yaş doku)	9.0±1.3	9.6±1.5	5.2±0.6	5.0±1.0	6.6±1.6	3.9±0.3*
DHPG (pg amin/g yaş doku)	17.1±4.1	15.8±1.7	7.1±1.0	10.9±2.6	6.7±1.6	4.1±0.7*
DA (pg amin/g yaş doku)	3.4±1.1	2.1±0.4 [#]	1.3±0.3	1.4±0.6	1.3±0.3	1.5±1.0
DOPAC (pg amin/g yaş doku)	0.4±0.1	0.7±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1	0.4±0.2	0.4±0.1

Gruplardan (n= 5-7) elde edilen katekolamin konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku) ortalama ± standart hata değerleri şeklinde sunuldu. Mann Whitney-U Testi istatistiksel değerlendirme sonuçlarında; *P<0.05 melatonin çözücüsü grubuna ve [#]P<0.05 kontrol gurubuna göre önemli farklılık olduğunu göstermektedir. NA: noradrenalin, DHPG: 3,4-dihidronsifenilglükol, DA: dopamin, DOPAC: 3,4-hidroksifenilasetik asit.

5.1.2. Sağ Hipokampus DHPG Konsantrasyonları

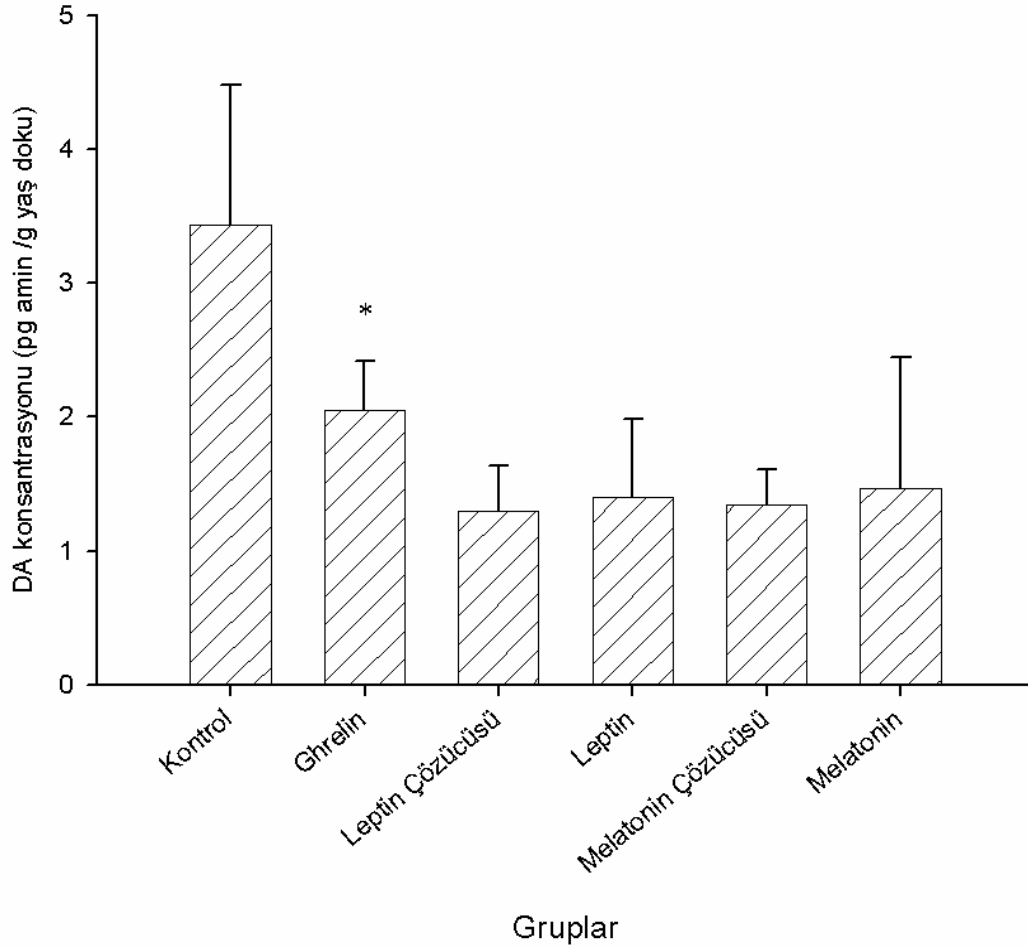
Melatonin gurubundaki DHPG seviyesinin, melatonin çözücüsü gurubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($P<0.05$). Diğer hormon guruplarının sağ hipokampus DHPG seviyeleri kontrolleriyle kıyaslandı ama anlamlı bir farklılık bulunamadı (Şekil 8). Leptin gurubunun DHPG düzeyinde leptin çözücüsü gurubuna göre istatistiksel önemi olmayan bir artış meydana geldi. Sağ hipokampus DHPG konsantrasyonları Tablo1’de sunulmuştur.



Şekil 8. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-dihidronsifenilglükol (DHPG) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku). * $P<0.05$ Mann Whitney-U Testi’nde melatonin çözücü grubuyla kıyaslandığında.

5.1.3. Sağ Hipokampus DA Konsantrasyonları

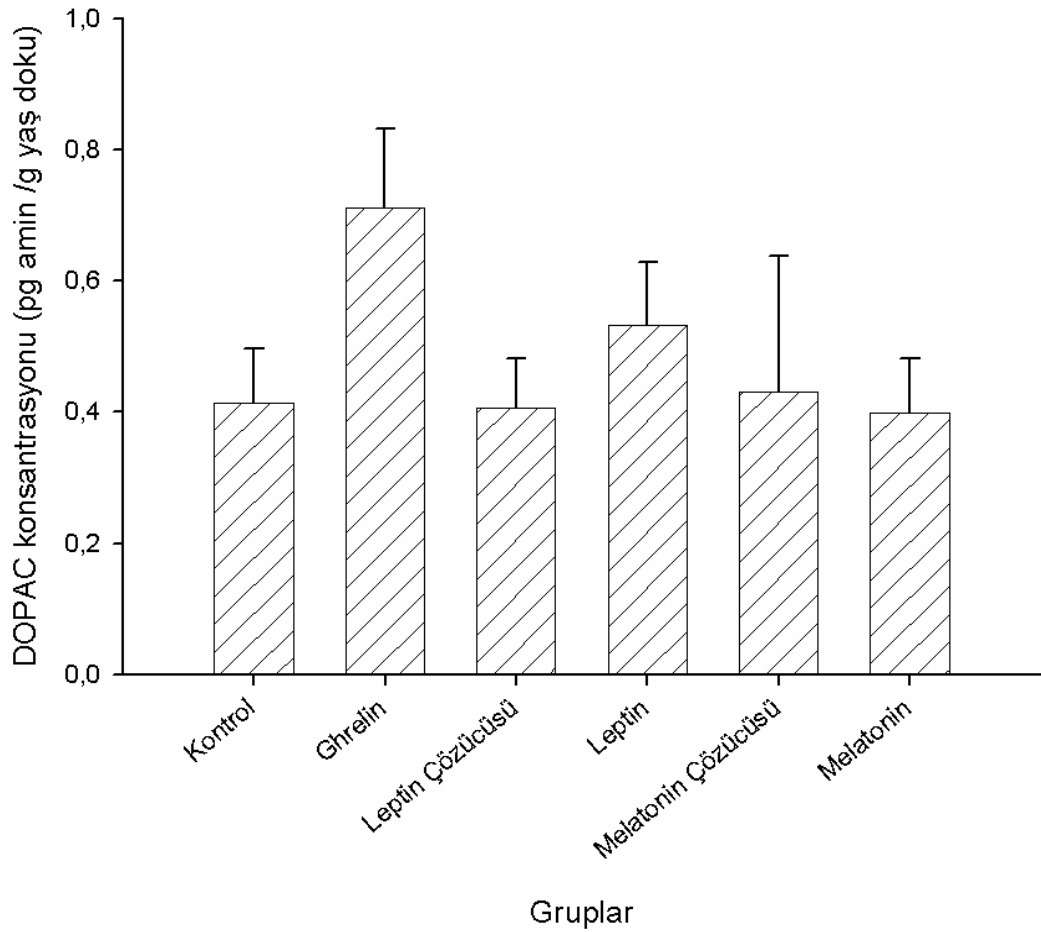
Kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında, ghrelin uygulanan gurubun sağ hipokampus DA konsantrasyonunda istatistiksel olarak önemli bir azalma tespit edildi ($P<0.05$). Diğer hormon gruplarının sağ hipokampus DA seviyeleri kontrolleriyle kıyaslandı, fakat anlamlı bir farklılık bulunamadı. Leptin ve melatonin ile çözücü gruplarında, sağ hipokampus DA miktarlarının benzer düzeylerde olduğu görüldü (Şekil 9). Sağ hipokampus DA konsantrasyonları Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 9. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak dopamin (DA) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku). * $P<0.05$ Mann Whitney-U Testi’nde kontrol grubuyla kıyaslandığında.

5.1.4. Sağ Hipokampus DOPAC Konsantrasyonları

Sağ hipokampus DOPAC konsantrasyonları karşılaştırıldığında, hormon ve kontrol grupları arasında gözlenen farklılıkların, istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu (Şekil 10). Kontrol grubuna göre ghrelin grubunun ve leptin çözücüsü grubuna göre leptin grubunun DOPAC seviyelerinde anlamlı olmayan küçük artışlar vardı. Sağ hipokampus DOPAC konsantrasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir.

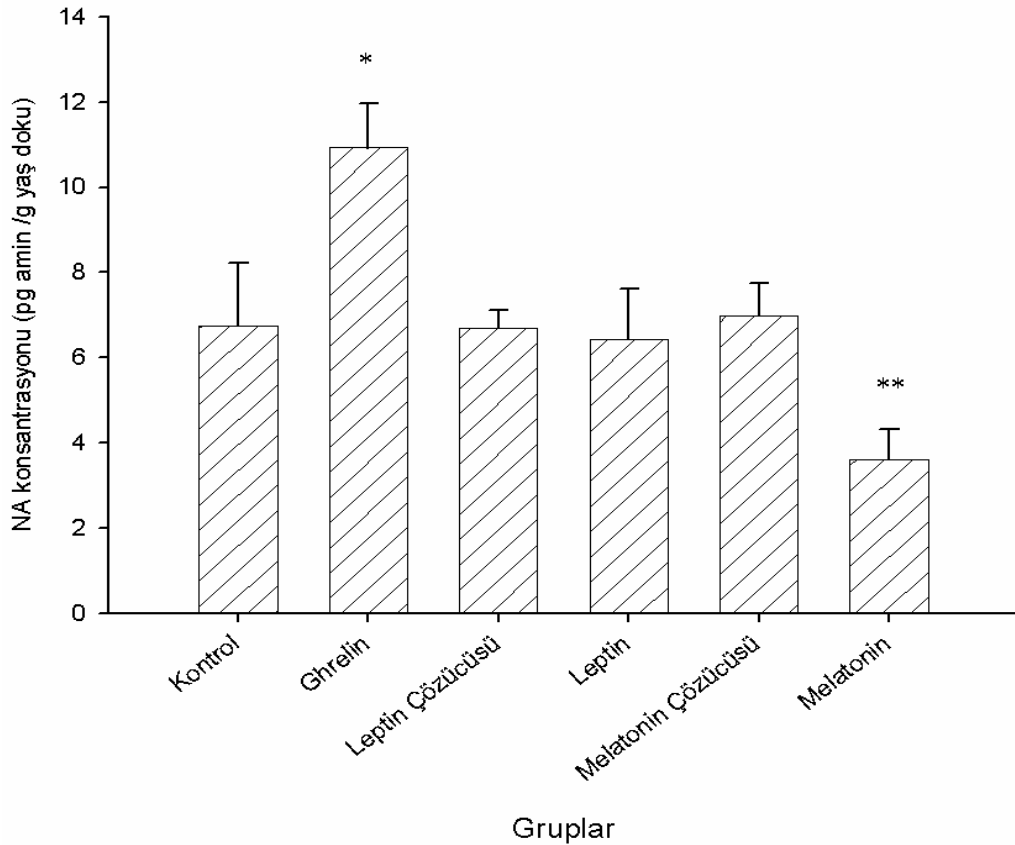


Şekil 10. Sağ hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-hidroksifenilasetik (DOPAC) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku).

5.2. Sol Hipokampus Katekolamin Konsantrasyonları

5.2.1. Sol Hipokampus NA Konsantrasyonları

Sol hipokampus NA konsantrasyonları karşılaştırıldığında, kontrol gurubuna göre ghrelin gurubundaki NA seviyesinde önemli bir artış ($P<0.05$) gözlemlendi. Melatonin çözücüsü gurubuna göre melatonin gurubundaki NA seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.01$). Leptin gurubunun sol hipokampus NA konsantrasyonunda, leptin çözücüsü gurubuna göre anlamlı olmayan azalma tespit edildi (Şekil 11). Sol hipokampus NA konsantrasyonları Tablo 2’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak noradrenalin (NA) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku). * $P<0.05$ Mann Whitney-U Testi’nde kontrol ve ** $P<0.01$, melatonin çözücü gurubuyla kıyaslandığında.

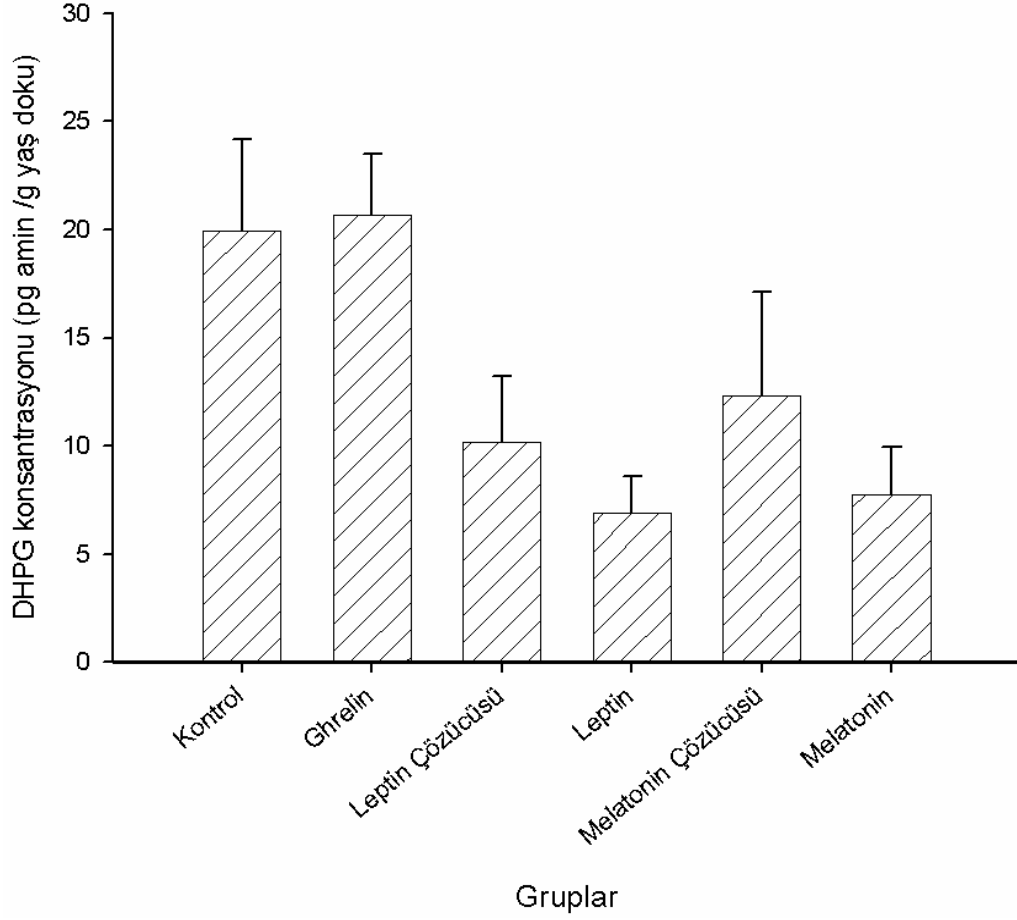
Tablo 2. Sol Hipokampus NA, DHPG, DA ve DOPAC Konsantrasyonlarında Hormon ve Çözücülerin İntraserebroventriküler İnfüzyonundan Sonra Gözlenen Değişiklikler

Gruplar	Kontrol	Ghrelin	Leptin Çözücüsü	Leptin	Melatonin Çözücüsü	Melatonin
NA (pg amin/g yaş doku)	6.8±1.5	10.9±1.1 [#]	6.7±0.4	6.4±1.2	7.0±0.8	3.6±0.7 ^{**}
DHPG (pg amin/g yaş doku)	19.9±4.2	20.7±2.8	10.2±3.1	6.9±1.7	12.3±4.8	7.8±2.2
DA (pg amin/g yaş doku)	2.9±0.4	2.8±0.7	2.3±0.7	2.8±1.1	2.3±0.5	2.4±0.9
DOPAC (pg amin/g yaş doku)	0.8±0.2	0.5±0.1	0.6±0.1	0.5±0.1	0.6±0.2	0.4±0.1 [*]

Gruplardan (n= 6-7) elde edilen katekolamin konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku) ortalama ± standart hata değerleri şeklinde verildi. Mann Whitney-U Testi istatistiksel değerlendirme sonuçlarında; ^{**}P<0.01 melatonin çözücüsü grubuna, ^{*}P<0.05 melatonin çözücüsü grubuna ve [#]P<0.05 kontrol grubuna göre önemli farklılık olduğunu belirtmektedir. NA: noradrenalin, DHPG: 3,4-dihidronsifenilglikol, DA: dopamin, DOPAC: 3,4-hidroksifenilasetik asit.

5.2.2. Sol Hipokampus DHPG Konsantrasyonları

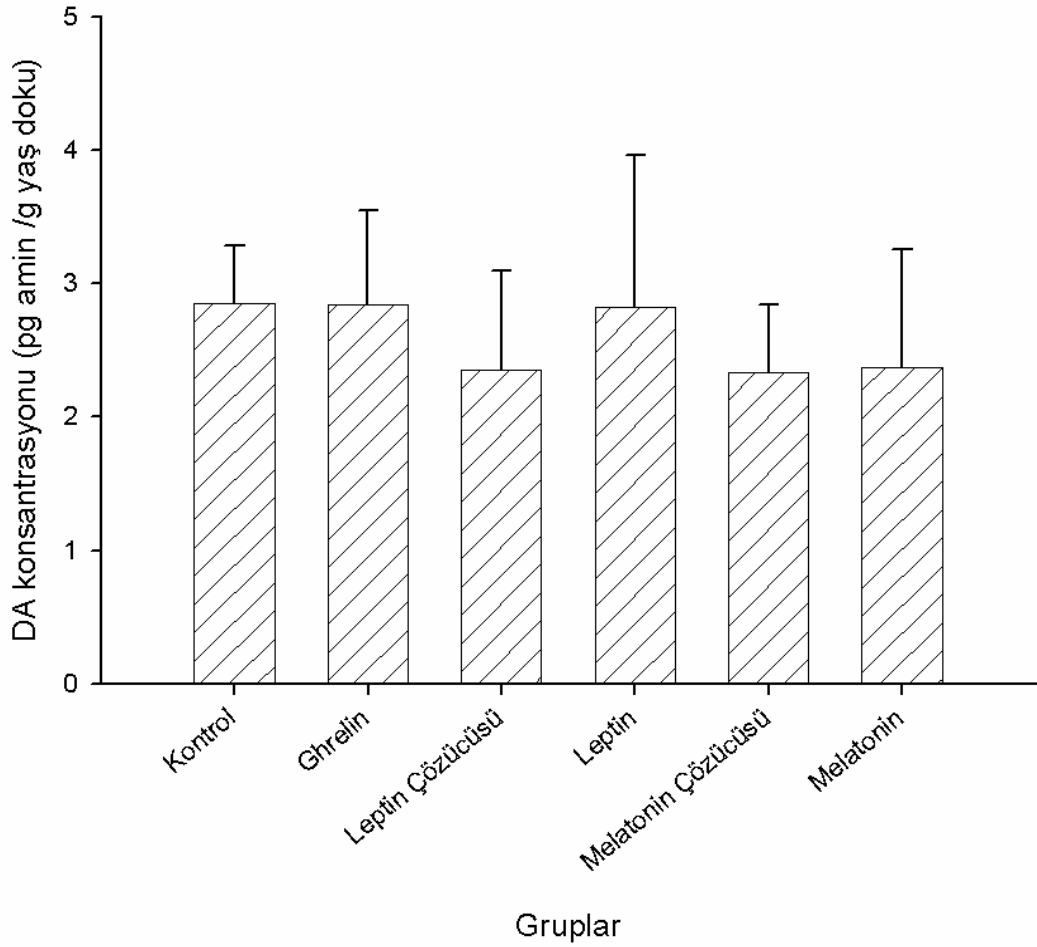
Hormon gruplarının sol hipokampus DHPG konsantrasyonları kontrol gruplarıyla kıyaslandı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 12). Sol hipokampus DHPG konsantrasyonları Tablo 2’de verilmiştir.



Şekil 12. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-dihidronsifenilglikol (DHPG) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku).

5.2.3. Sol Hipokampus DA Konsantrasyonları

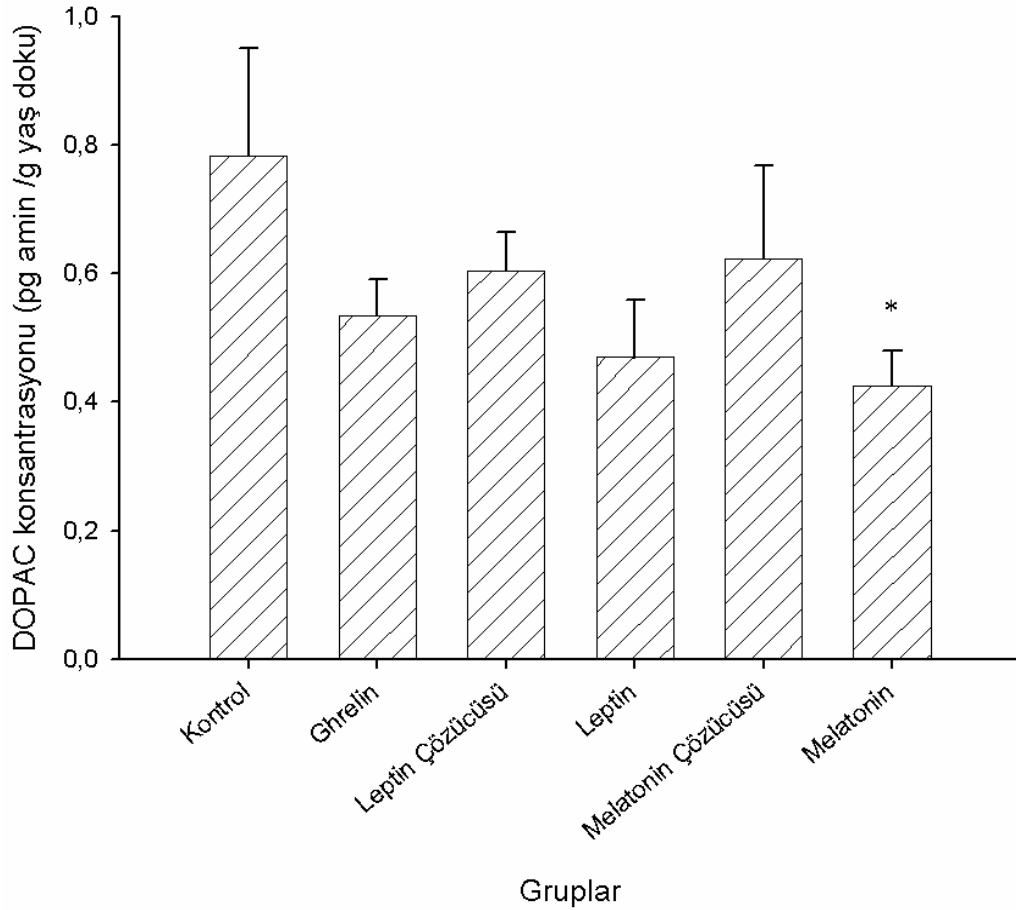
Sol hipokampus DA konsantrasyonları karşılaştırıldığında hormon grupları ve kontrolleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Leptin çözücüsü gurubuyla karşılaştırıldığında leptin gurubundaki sol hipokampus DA seviyesinde, anlamlı olmayan bir artış vardı (Şekil 13). Sol hipokampus DA konsantrasyonları Tablo 2’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak dopamin (DA) konsantrasyonları (pg amin/g yaş doku).

5.2.4. Sol Hipokampus DOPAC Konsantrasyonları

Diğer gruplar hariç MEL gurubunun sol hipokampus DOPAC konsantrasyonunun, MEL çözücüsü gurubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($P<0.05$). Ayrıca kontrol gurubuna göre ghrelin gurubunun sol hipokampus DOPAC seviyesinde istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalma bulundu (Şekil 14). Sol hipokampus DA konsantrasyonları Tablo 2’de sunulmuştur.



Şekil 14. Sol hipokampusta ortalama \pm standart hata değerleri olarak 3,4-hidroksifenilasetik asit (DOPAC) konsantrasyonları (pg/g yaş doku). * $P<0.05$ Mann Whitney-U Testi’nde melatonin çözücü grubuyla kıyaslandığında.

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hipokampus, çeşitli fonksiyonlarıyla, oldukça karmaşık bir öğrenme ve hafıza merkezidir. Kemirgenlerde hipokampusun, deklaratif hafızanın özellikle spasyal hafıza bölümüyle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (244). Fonksiyonel ve fizyolojik açılardan, sağ ve sol hipokampus arasında asimetrliler tanımlanmıştır. Son zamanlarda bu asimetrlileri oluşturabilecek şekilde sağ ve sol hipokampus gen ekspresyonlarında da farklılıkların olduğu gösterilmiştir (234). İnsan ve kemirgenlerdeki sağ ve sol hipokampal morfolojik yapının, tam bir simetri oluşturmadığı tespit edilmiştir (313). Ayrıca erkek sıçanlarda sağ hipokampusa ait bazı bölümlerin sola göre büyük olduğu ve dişilere kıyasla spasyal öğrenme/hafıza fonksiyonlarında daha başarılı oldukları rapor edilmiştir (97, 272). Fonksiyonel olarak insanlarda hipokampusun, sol bölümünün sözel ve sağ bölümünün spasyal hafızayla ilgili olduğu belirlenmiştir (47, 326). Bununla birlikte sıçanlarda hem sağ hem de sol hipokampusun spasyal öğrenme ve hafızayla ilişkili olduğu, hipokampal lezyon ve inaktivasyon uygulamaları sonucunda, ortaya konmuştur. Lezyon sonrası sağ veya solda geride kalan küçük bir hipokampal doku ile spasyal hafıza testlerinin başarıyla tamamlandığı bildirilmiştir (269, 91).

Beynin sağ ve sol tarafı arasında nörotransmitter sistemlerin dağılımı ve fonksiyonel organizasyonunda, çeşitli farklılıkların olduğu bilinmektedir (286). Örneğin, hipokampal hafızada serotonin 1A reseptörlerinin aracılık ettiği modülasyon, sola nazaran sağda daha etkindir (33). Bu nedenle mevcut çalışmada, sağ ve sol hipokampus birbirinden ayrı olarak analiz edilerek, santral yolla uygulanan hormonların katekolamin yoğunluğunda oluşturdukları akut etkiler

araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda hipokampal katekolamin seviyelerinde uygulanan leptin dozunun, anlamlı bir akut etki oluşturmadığı belirlendi. Ghrelinin sol hipokampus NA düzeyinde önemli bir artışa ve sağ hipokampus DA düzeyinde önemli bir azalmaya yol açtığı gözlemlendi. MEL uygulamasının ise; NA seviyesinde sağ ve sol hipokampusta, DHPG seviyesinde sağ ve DOPAC seviyesinde sol hipokampusta önemli azalmalara neden olduğu tespit edildi.

Hipokampal hafıza sisteminde DA ve NA, önemli etkiler oluşturan nörotransmitterlerdir. Hipokampusta DA ve NA aktiviteleri sonucunda, sinaptik plastisiteyle ilgili gen ekspresyonlarında ve hafıza performansında artışların olduğu bildirilmiştir (135, 72, 165, 239). DA reseptörlerinin (D1 ve D2), hipokampal hafızanın şekillenmesi ve özellikle hafıza bilgilerin 6 saatten daha uzun sürelerde depolanmasında, önemli etkilere sahip olduğu *in vivo* olarak ortaya konmuştur (233, 262). Yeni uyarılar DA' erjik nöronları fazık (burst) bir şekilde aktive ederek hipokampal c-fos ekspresyonunda ve DA seviyesinde artışlara neden olmaktadır (167, 160). Uzun süreli hafızaya bilgi girişinin, hipokampus ile VTA'ın oluşturduğu halka içinde düzenlendiği kabul edilmektedir (206). DA'ın hipokampal etkilerinin, insanlarda yeni kelimelerin ve kemirgenlerde spasyal bilgilerin öğrenilmesinde artışlara yol açtığı rapor edilmiştir (181, 135).

NA, $\alpha 1$ reseptörleri aracılığıyla hipokampal piramidal hücreleri inhibe eder ve internöronlardan GABA salıverilmesini artırır (38). Bu şekilde hipokampustaki zemin aktiviteyi azaltan NA, eksitatör inputlara hipokampal nöronların cevabını artırmaktadır (298). Edinilen bilgilerin uzun süre hipokampal hafızada tutulmasında, $\beta 1$ reseptörlerinin önemli olduğu bilinmektedir (239). Bilgilerin hafızaya girişiyle birlikte LC'deki aktivasyon ve hipokampal NA seviyesindeki

artış, hipokampal hafızanın hatırlama performansını yükseltmektedir (292). Benzer şekilde spasyal testin eğitiminden sonra LC'da meydana gelen aktivite ile doğru oranda hafıza performansı artmaktadır (74). NA sentezinin hipokampal hafızanın edinme ve pekiştirme fazları için gerekli olmadığı fakat hatırlama fazı için gerekli olduğu belirlenmiştir (259).

6.1 Hipokampus Katekolamin Seviyelerinde Ghrelin ve Leptin Hormonlarının Akut Etkileri

Hipokampusun, bir asosiyatif öğrenme ve hafıza sistemi olarak aynı zamanda yeme davranışlarının düzenlenmesinde de rol oynadığı kabul edilmektedir (151). Hipokampusta, yoğun bir şekilde leptin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese olması da bu görüşü desteklemektedir (334, 369). Periferik tokluk sinyali leptin ile açlık sinyali ghrelin, hipotalamusta zıt etkiler oluşturarak, vücut enerji dengesini düzenlerler (266, 156). Bunun aksine leptin ve ghrelin hormonları hipokampusta benzer morfolojik ve elektrofizyolojik etkiler oluşturarak konsolidasyonunu sağlamata ve bilgilerin hipokampal hafızada tutulma sürelerini artırmaktadırlar (114, 98). Bu hormonların hipokampal plastisite, öğrenme ve hafızada doz-bağımlı ters U şeklide bir etki profili oluşturdukları tanımlanmıştır (255, 114, 256, 98).

Ghrelin hormonu, VTA'da yer alan reseptörleriyle, DA nöronlarını aktive etmektedir. VTA'da ghrelinin oluşturduğu etkiyle aksonal inputların eksitasyonunu artarak hızlı bir sinaptik plastisite oluşmakta ve D1 reseptörlerinin sinyalinde 4-5 katlık bir yükselme meydana gelmektedir (3, 170). Diğer yandan hipotalamik arkuat nükleustan ghrelinin indüksiyonu sonucunda bol miktarda salgılanan nöropeptid Y'nin ise, VTA'da inhibitör etkiler oluşturduğu

belirlenmiştir (82, 184). Daha önce yapılan çalışmalarda VTA'daki lokal etkileriyle ghrelinin, nükleus akkübensdeki DA döngüsü ve seviyesinde artışa neden olduğu *in vivo* olarak mikrodializ yöntemiyle gösterilmiştir ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinin DA artışına aracılık ettiği belirlenmiştir (169, 168).

Mevcut çalışmada, santral ghrelin artışının sağ hipokampusta DA yoğunluğunda azalmaya neden olduğu tespit edildi. Bu durum ghrelinin VTA'daki etkisiyle tezat oluşturmaktadır, nöropeptid Y etkisiyle uyumludur. Sola göre sağ hipokampusun, yeni uyarılara daha duyarlı olduğu ve yeni uyarıların ise hipokampus DA seviyesinde artış oluşturduğu bilinmektedir (320, 160). D4 reseptörlerinin hipokampal internöronlarda yaygın bir ekspresyon göstermektedir ve bu reseptörlerin inaktivasyonu ile yeni uyarılara verilen tepkilerdeki azalmanın yanı sıra anksiyete davranışlarının arttığı belirlenmiştir (285, 105). Ayrıca DA artışı ile nöronal apoptotik etkilerin ortaya çıktığı *in vitro* olarak gösterilmiştir (374). Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda ghrelinin, hipokampusta anksiyojenik ve hipotalamusta antiapoptotik etkileri tespit edilmişti (63, 70). Tüm bu bilgiler, ghrelinin mevcut çalışmanın sonunda gözlenen DA'erişik modülasyon etkisiyle rapor edilmiş olan hipokampal anksiyojenik etkisinin ilişkili olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

Ghrelin hipotalamustaki etkisiyle nöropeptid Y ve aguti-ilişkili peptid salgılanması yükseltmektedir (82). Aguti-ilişkili peptid, LC'deki nöronal aktiviteyi artırmaktadır (177). Nöropeptid Y'nin etkisiyle hipotalamustan salgılanması artan kortikotropin serbestletici hormon ise hipokampal NA seviyesinde yükselmeye neden olmaktadır (328, 365). Bu bulgular ghrelinin, dolaylı yollardan hipokampal NA düzeyini yükseltebileceğini işaret etmektedir.

Bir çalışmada periferik ghrelin artışı ile nükleus traktus solitariusta yer alan A2 NA'ejrik hücrelerin aktive olduğu ve 20 dakika sonra arkuat nükleusteki NA seviyesinin arttığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (89). Mevcut çalışmada ise, santral olarak ghrelin uygulandığında sol hipokampus NA düzeyinde önemli bir artış ortaya çıktı. Sol hipokampal aktivitenin tek başına spasyal hafıza testindeki öğrenme, pekiştirme ve hatırlama süreçlerinin başarılması için, yeterli olduğu biliniyor (71). Bu durumda ghrelinin, sol hipokampal NA seviyesini artırarak hafızayı fasilite edebileceği düşünülebilir.

Hipokampus, öğrenme ve hafızadaki stresin etkilerinin düzenlenmesinde de rol oynadığı ve sol hipokampusun agresif davranışlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (179, 284). Diğer yandan hipokampusa infüze edilen ghrelinin, kortikotropin serbestletici hormon antagonistleriyle önlenabilen anksiyojenik etkilere neden olduğu belirlenmiştir (64). Kemirgenlerde, akut strese yanıt olarak plazma ghrelin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (17, 185). Ayrıca erkek sıçanlarda santral sinir sisteminde ghrelin aktivitesinin önlenmesiyle, anksiyolitik ve antidepresan etkilerin oluşturduğu bildirilmiştir (174). Depresyonla, LC'taki bazal aktivitenin artmakta ve NA seviyesi yükselmektedir (368). Bu bilgiler, ghrelinin hipokampusta indüklediği NA artışıyla anksiyojenik ve depresif etkilerinin ilişkili olabileceği kanısını uyandırmaktadır. İlk defa bu çalışmada gösterilmiş olan ghrelin indükte bu katekolaminerjik etkilerin, fizyolojik önem ve mekanizmalarının tanımlanması için yeni çalışmaların yapılması yararlı olabilir.

Sıçanlarda, katekolaminerjik nöronlarda leptin reseptör mRNA'sı tespit edilmiş ve leptin reseptörlerinin LC nöron gövdelerinde eksprese oldukları gösterilmiştir (149, 137). NA'nin hipotalamusta, beslenme ve nöroendokrin

aktivitelerde kritik bir role sahip olduğu bilinmektedir (236). Bazal ve uyarılmış şartlarda leptin artışı ile hipotalamusta, katekolamin seviyelerinin azaldığı *in vitro* ve *in vivo* olarak tespit edilmiştir (118, 54, 73). Leptin, nükleus akkübensdeki DA sinyalini kontrol ederek yiyecek arama ve diğer motivasyonel davranışlarda düzenleyici etkiler oluşturmaktadır (187). Bazal şartlarda İSV yolla leptin infüzyonundan 20 dakika sonra, nükleus akkübens ekstrasellüler DA seviyesinin düştüğü, mikrodializ uygulanarak gösterilmiştir (187). Nükleus akkübens ekstrasellüler DA ve tirozin hidroksilaz seviyelerinin düzenlenmesinde leptinin önemli bir role sahip olduğu tespit edilmiştir (123). Medullada ise leptinin etkisiyle NA salıverilmesinde artış olduğu bildirilmiştir (148).

Daha önce yapılmış olan bir çalışmada, uzun süreli leptin tatbikinin, hipokampal katekolamin düzeylerindeki *in vivo* etkileri araştırılmıştı. Kronik olarak leptin uygulandığında, hipokampusta NA seviyesinin arttığı ve DA seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (85). Bununla birlikte mevcut çalışmadaki bulgular leptinin, hipokampal bazal katekolamin seviyelerinde önemli bir akut değişiklik oluşturmadığını göstermektedir. Bu çalışmada katekolamin analizleri leptin tatbikinden 20 dakika sonra yapılmıştır. Leptin hormonunun katekolaminerjik transmisyonadaki akut etkileri 20. dakikadan daha önce açığa çıkmış olabilir. Bu nedenle leptinin hipokampal katekolamin seviyelerindeki akut etkilerinin mikrodializ yöntemiyle incelenmesi uygun olabilir. Hipokampusta leptinin, katekolaminlerin ekzositotik salıverilmesinde yer alan bazı veziküler döngü proteinlerinin miktarlarında değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (6). Böylece leptinin hipokampusta, akut bir etki oluşturmadan proteinlerin sentezini değiştirmek suretiyle katekolaminerjik transmisyonu düzenleyebileceği

düşünülebilir. Leptin reseptörlerine ait immünoreaktivitenin, nöron ve glial hücrelerde golgi organına bitişik bulunması da bu düşünceyle uyumludur (99).

Doğal yaşamda yiyecek arayan hayvanların, uygun aktiviteler ortaya koyabilmeleri için, yiyecek bulunan ve bulunmayan yerleri hatırlamaları gereklidir. Son zamanlarda elde edilen bilgiler beslenme hormonları leptin ve ghrelinin, hipokampal hafızayı artırmak süretiyle de vücut enerji homeostazında rol oynayabileceklerini işaret etmektedir. Hipokampal katekolamin düzeyindeki akut değişiklikler hafızada, çeşitli etkiler oluşturmaktadır. Mevcut çalışmada hipokampusta ghrelinin, leptinden farklı olarak, katekolamin seviyelerinde akut etkiler oluşturduğu gözlemlendi. Sonuç olarak bu yanıtların, ghrelinin hipokampal etkilerine aracılık edebileceği düşünüldü.

6.2. Hipokampus Katekolamin Seviyelerinde Melatonin Hormonunun Akut Etkileri

MEL, suprakiazmatik nükleustaki reseptörleriyle dış çevrede meydana gelen günlük ve yıllık değişikliklere göre biyolojik ritimlerin düzenlenmesinde önemli rollere sahip bir hormondur (330, 304). MEL pineal bezde sentezlendikten sonra, doğrudan BOS'na geçmektedir (327). Böylece lateral ventriküle bitişik konumu ile hipokampus, yüksek endojen MEL konsantrasyonuna maruz kalan beyin yapılarından biridir. Beyin MEL konsantrasyonunda gün içinde önemli iniş çıkışlar gerçekleşmektedir (263). Hipokampustaki MEL reseptörleri, sinaptik plastisite ve uzun süreli hipokampal hafızada düzenleyici etkiler oluşturmaktadır (111, 367). Ayrıca MEL vasıtasıyla düzenlenen uyku ve sirkadiyen ritimin, hipokampal hafızada önemli etkiler oluşturduğu ve konsolidasyonu arttırdığı bilinmektedir (213, 136, 96).

MEL aynı zamanda, beyindeki çeşitli etkileriyle katekolaminerjik nörotransmiyonun düzenlenmesinde yer almaktadır. Örneğin MEL, hipokampusta kalmodüline bağlanarak nitrik oksit sentazın aktivasyonunu modüle etmekte ve nitrik oksit seviyesini azaltmaktadır (35, 196). Bazal şartlarda hipokampal nitrik oksit miktarında meydana gelen azalma, NA seviyesini düşürmektedir (208). Nitrik oksit artışı ile striatumda DA ve hipokampusta da NA miktarları yükselmektedir (143 208). Bazal şartlarda gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada, MEL akut etkileriyle hipokampal katekolaminerjik transmisyonunda modülasyonlara neden olmuştur. MEL'in hipokampal nitrik oksit miktarlarında meydana getirebileceği düşüş ile bu modülasyonlar gerçekleşmiş olabilir.

MEL'in hipokampusta GABA reseptörlerine bağlandığı tespit edilmiştir (249). Bazal şartlarda GABA'nın, NA'erjik terminallerdeki heteroreseptör $GABA_A$ ve GABA taşıyıcıları vasıtasıyla, hipokampusta NA miktarını yükselttiği bilinmektedir (49). Bu çalışmanın sonunda İSV yolla MEL tatbikinin akut olarak, sol tarafta daha fazla olmak üzere sağ ve sol hipokampus NA konsantrasyonunda önemli bir azalmaya yol açtığı bulundu. Bu sonuç, MEL ile NA'erjik terminallerdeki GABA reseptörleri arasındaki olası bir etkileşim sonucu meydana gelmiş olabilir. Diğer yandan hipokampal GABA düzeyi, α_2 reseptör aktivasyonu ile yükselmektedir (267). Bu durumda MEL ile indüklenen NA seviyesindeki azalma, hipokampal GABA seviyesinde düşüşe neden olabilir. MEL'in oluşturduğu antiepileptik, anksiyolitik, hipnotik, antidepresan ve benzeri birçok etkide, GABA'erjik sistem büyük bir önem taşımaktadır (133, 53). MEL'in, $GABA_A$ reseptörlerindeki aktivasyonu artırarak, uzun süreli spasyal hafıza performansını azalttığını rapor eden çalışmalara karşın, spasyal hafıza

performansında MEL'in pozitif etkiler oluşturduğunu gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (115, 134). Böylece hipokampal katekolaminerjik nörotransmisyonun modülasyonu ile MEL'in, hafızayı düzenleyebileceği düşünülebilir.

MEL reseptörleri ile voltaj kapılı kalsiyum kanalları arasında fonksiyonel ilişkinin varlığı ve dorsal kök ganglion nöronlarında Ca^{+2} akışının MEL ile inhibe olduğu belirlenmiştir (228, 22). MEL'in *in vitro* şartlarda, DA' erjik terminallerdeki Ca^{+2} girişini azaltarak hipokampus ve hipotalamusta uyarılmış DA salgılanmasını inhibe ettiği açıklanmıştır (370, 372).

VTA'daki DA' erjik nöronlarda MT1 mRNA'sı gösterilmiş ve MEL'in, DA' erjik nöron aktivitesini etkileyerek DA salıverilmesini düzenleyebileceği görüşü ileri sürülmüştür (335). Beyin bölgelerinin çoğunda MEL'in, DA salıverilmesini inhibe ettiği bilinmektedir (373). MEL'in retinal DA seviyesinde neden olduğu düşüşlerin; tavşanlarda presinaptik MT2 reseptörünün aktivasyonu ile, civcivlerde D1 reseptörünün dögüsel adenozin monofosfat yanıtındaki azalmayla ve amfibilerde ise GABA' erjik nörotransmisyonla gerçekleştiğine dair *in vitro* bulgular elde edilmiştir (101, 163, 46). Ayrıca MEL uygulanması ile medyan emineste DOPAC seviyesinin azaldığı *in vivo* olarak belirlenmiştir (305). Bu çalışmanın sonunda da, bazal şartlarda sol hipokampal DOPAC seviyesinde önemli bir azalma gerçekleşmiştir.

D2 reseptörünün, tirozin hidroksilaz aktivitesini azalttığı, DA salıverilmesi ve sentezini inhibe ettiği, DA taşıyıcıları üzerinde çeşitli etkiler oluşturduğu bilinmektedir (204, 252, 83, 180). D2 reseptörü hipokampusta özellikle CA3 alanında yoğundur (132). Striatumda MEL'in, D2 reseptörlerine bağlandığı ve MEL seviyesindeki yükselmeye bağlı olarak bu reseptörlerin affinitesinin arttığı

belirlenmiştir (66, 142). Ayrıca yüksek dozda MEL tatbiki ile striatum, hipotalamus ve ponsdaki tirozin hidroksilaz enzim aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (348). Bunun aksine VTA/substansiya nigradaki tirozin hidroksilaz mRNA ekspresyonunun, kronik MEL tatbiki ile arttığı bildirilmiştir (341). Böylece sonuçta, MEL'in gözlenen katekolaminerjik modülasyon etkisi ile bu D2 reseptör ve tirozin hidroksilaz enzim etkilerinin ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç

Mevcut çalışmada;

1- Santral yolla uygulanan leptinin, hipokamustaki katekolamin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik ortaya çıkarmadığı gözlemlendi. Bu sonuç, leptinin hipokampustaki bellek süreçlerinde katekolaminlere ait akut bir modülatör etkisinin olmadığını düşündürmüştür.

2- İSV yolla verilen ghrelin, hipokampal NA düzeyinde artışa ve DA seviyesinde ise azalmaya neden olmuştur. Ghrelin hipokampustaki katekolamin düzeylerini modüle ederek hipokampal fonksiyonda etkin rol oynayabilir.

3- Melatonin ise hipokampal katekolamin düzeylerinde önemli azalmalara yol açmıştır. Bu durum melatoninin katekolaminerjik aktiviteyi değiştirerek oluşturduğu etkilerle hipokampus fonksiyonlarında düzenleyici roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır.

Oldukça karmaşık olan hipokampus fonksiyonları, bugün tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu hormonların bilinen etkilerinin yanı sıra, katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerindeki bu modülatör etkilerinin, fonksiyonel olarak hipokampusta oluşturabileceği değişikliklerin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Abel T, Lattal KM. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr Opin Neurobiol* 11: 180–187.
2. Abizaid A, Liu Z, Andrews ZB, Elmsworth J, Roth RH, Datta R, Halem HA, Dong JZ, Culler MD, Tschöp M, Gao X, Horvath TL. (2005). Ghrelin increases food intake by modulating the activity of dopaminergic neurons in the VTA. *Washington DC Society for Neuroscience: Abstract viewer* 5807.
3. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschöp MH, Gao XB, Horvath TL. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest* 116(12): 3229-3239.
4. Abraham WC, Wickens JR. (1991). Heterosynaptic long-term depression is facilitated by blockade of inhibition in area CA1 of the hippocampus. *Brain Res* 546: 336-340.
5. Abraham WC. (2003). How long will long-term potentiation last?. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358(1432): 735–744.
6. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. (1999). Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology* 140: 2755–2762.
7. Alexiuk NA, Vriend JP. (1993). Extrahypothalamic effects of melatonin administration on serotonin and norepinephrine synthesis in female Syrian hamsters. *J Neural Transm Gen Sect* 94(1): 43-53.
8. Amaral DG, Witter MP. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31: 571–591.
9. Amaral DG, Witter MP. (1995). Hippocampal formation. “The rat nervous System.” Paxinos G. (Ed.) Academic Pres, San Diego. Sayfa 443-493.
10. Amaral DG. (1987). Memory: anatomical organization of candidate brain regions. “Handbook of Physiology: the nervous system. vol. 5.” Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR. (Eds). American Physiological Society Bethesda, Maryland. Sayfa 211-294.
11. Amaral DG. (1993). Emerging principles of intrinsic hippocampal organization. *Curr Opin Neurobiol* 3(2): 225-229.
12. Andersen P, Blackstad TW, Lomo T. (1966). Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramidal cells. *Exp Brain Res* 1: 236-48.
13. Andersen P, Bliss TV, Skrede KK. (1971). Unit analysis of hippocampal population spikes. *Exp Brain Res* 13(2): 208-21.
14. Andersen P. (1960). Interhippocampal impulses. iv. a correlation of some functional and structural properties of the interhippocampal fibres in cat, rabbit and rat. *Acta Physiol Scand* 48: 329-51.
15. Argyriou A, Prast H, Philippu A. (1998). Melatonin facilitates short-term memory. *Eur J Pharmacol* 349: 159-162.

16. Arslan O. (1993). Neuroanatomical basis of clinical neurology. MIT Pres, Cambridge. Sayfa 237-330.
17. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, Katsuura G, Makino S, Fujino MA, Kasuga M. (2001). A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology* 74: 143–147.
18. Aston-Jones G, Bloom FE. (1981a). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep–waking cycle. *J Neurosci* 1: 876–886.
19. Aston-Jones G, Bloom FE. (1981b). Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to nonnoxious environmental stimuli. *J Neurosci* 1: 887–900.
20. Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. (2000). Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res* 126: 165-182.
21. Aston-Jones G, Shipley MT, Grzanna R. (1995). The locus coeruleus, A5 and A7 noradrenergic cell groups. “The Rat Nervous System.” Paxinos G. (ed.). Academic Pres, New York. Sayfa 183-214.
22. Ayar A, Martin DJ, Ozcan M, Kelestimur H. (2001). Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Neurosci Lett* 313 (1–2): 73–77.
23. Baddeley A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4: 829-839.
24. Baddeley AD, Hitch GJ. (1974). Working Memory. Oxford University Pres, New York.
25. Bailey CH, Bartsch D, Kandel ER. (1996). Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13445–13452.
26. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. (1996). Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17: 305- 311.
27. Banks WA, Tschöp M, Robinson SM, Heiman ML. (2002). Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J. Pharmacol Exp Ther* 302: 822–827.
28. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA. (1996). Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 137: 3144–3147.
29. Bashir ZI, Bortolotto ZA, Davies CH, Berretta N, Irving AJ, Seal AJ, Henley JM, Jane DE, Watkins JC, Collingridge GL. (1993). Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors. *Nature* 363: 347–350.
30. Baydaş G, Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Demchenko HM, Reiter RJ. (2002). A novel role for melatonin: regulation of the expression of cell adhesion molecules in the rat hippocampus and cortex. *Neurosci Lett* 326: 109-112.

31. Bayer SA, Altman J. (1974). Hippocampal development in the rat: Cytogenesis and morphogenesis examined with autoradiography and low-level X-irradiation. *J Comp Neurol* 158: 55-80.
32. Beattie EC, Carroll RC, Yu X, Morishita W, Yasuda H, von Zastrow M, Malenka RC. (2000). Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. *Nat Neurosci* 3(12): 1291–1300.
33. Belcheva I, Tashev S, Belcheva S. (2007). Hippocampal asymmetry in serotonergic modulation of learning and memory in rats. *Laterality* 12(6): 475-86.
34. Benardo LS, Prince DA. (1982). Dopamine action on hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 2: 415-422.
35. Benitez-King G, Huerto-Delgadillo L, Anton-Tay F. (1993). Binding of 3H-melatonin to calmodulin. *Life Sci* 53: 201-207.
36. Benitez-King G, Rios A, Martinez A, Antán-Tay F. (1996). In vitro inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin. *Biochim Biophys Acta* 1290(2): 191-196.
37. Berger TW, Alger B, Thompson RF. (1976). Neuronal substrate of classical conditioning in the hippocampus. *Science* 192: 483–485.
38. Bergles DE, Doze VA, Madison DV, Smith SJ. (1996). Excitatory actions of norepinephrine on multiple classes of hippocampal CA1 interneurons. *J Neurosci* 16: 572–85.
39. Bernstein BW, Bamberg JR. (1989). Cycling of actin assembly in synaptosomes and neurotransmitter release. *Neuron* 3: 257-265.
40. Berzhanskaya J, Urban NN, Barrionuevo G. (1998). Electrophysiological and pharmacological characterization of the direct perforant path input to hippocampal area CA3. *J Neurophysiol* 79: 2111–2118.
41. Bjorbaek C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davies SM, Flier JS, Myers MG. (2000). SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J Biol Chem* 275: 40649–40657.
42. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. (1997). Divergent signalling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 272: 32686–32695.
43. Blackstad TW. (1956). Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of reference. *J Comp Neurol* 105: 417-537.
44. Bliss TVP, Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 331–356.
45. Blitzer RD, Connor JH, Brown GP, Wong T, Shenolikar S, Iyengar R, Landau EM. (1998). Gating of CaMKII by cAMP regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science* 280: 1940–1942.

46. Boatright JH, Rubim NM, Ivone PM. (1994). Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin: the role of GABA. *Vis Neurosci* 11(5): 1013-1018.
47. Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. (1998). Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 36: 1217–1238.
48. Bolshakov VY, Siegelbaum SA. (1994). Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science* 264: 1148–1152.
49. Bonanno G, Fontana G, Fedele E, Robino G, Raiteri M. (1989). Presynaptic mechanisms underlying the gamma-aminobutyric acid-evoked receptor-independent release of [³H]norepinephrine in rat hippocampus. *J Neurochem* 52: 1854–1858.
50. Bourtchouladze R, Abel T, Berman N, Gordon R, Lapidus K, Kandel ER. (1998). Different training procedures for contextual memory in mice can recruit either one or two critical periods for memory consolidation that require protein synthesis and PKA. *Learn Mem* 5: 365–374.
51. Brandies R, Brandys Y, Yehuda S. (1989). The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci* 48: 29-69.
52. Brodal A. (1947). The hippocampus and the sense of smell. *Brain* 70: 170-222.
53. Brown GM. (1995). Melatonin in psychiatric and sleep disorders. *CNS Drugs* 3: 210-225.
54. Brunetti L, Michelotto B, Orlando G, Vacca M. (1999). Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *Eur J Pharmacol* 372: 237–240.
55. Bunsey M, Eichenbaum H. (1995). Selective damage to the hippocampal region blocks long-term retention of a natural and nonspatial stimulus-stimulus association. *Hippocampus* 5: 546-556.
56. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35: 625-641.
57. Burguera B, Couce ME, Curran GL, Jensen MD, Lloyd RV, Cleary MP, Poduslo JF. (2000). Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. *Diabetes* 49: 1219–23.
58. Cajal S, Ramon Y. (1911). *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres*. Maloine, Paris.
59. Calakos N, Scheller RH. (1996). Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion a molecular description. *Physiol Rev* 76(1): 1-29.
60. Canpolat S, Sandal S, Kutlu S, Aydin M, Yilmaz B, Kelestimur H. (2004). Effects of melatonin on catecholaminergic neurotransmitters in brain areas regulating food intake in the male rat. *Endocrine Abstracts* 7: 160.
61. Cao YJ, Surowy CS, Puttfarcken PS. (2005). Nicotinic acetylcholine receptor-mediated [³H]dopamine release from hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 312: 1298–1304.

62. Cardinali DP, Nagle CA, Freire F, Rosner JM. (1975). Effects of melatonin on neurotransmitter uptake and release by synaptosome-rich homogenates of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 18: 72-85.
63. Carlini VP, Monzón ME, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. (2002). Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 299(5): 739–743.
64. Carlini VP, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. (2004). Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun* 313(3): 635–641.
65. Carroll RC, Lissin DV, Von Zastrow M, Nicoll RA, Malenka RC. (1999). Rapid redistribution of glutamate receptors contributes to long-term depression in hippocampal cultures. *Nat Neurosci* 2(5): 454–460.
66. Chavez JL, Anton-Tay F, Benitez-King G. (1991). Melatonin binding to D2 receptors in rat striatum: a comparative study with calmodulin antagonists. *Proc West Pharmacol Soc* 34: 413–416.
67. Chen C, Wu D, Clarke IJ. (1996). Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J Endocrinol* 148(3): 381–386.
68. Chen Z, Ito K, Fujii S, Miura M, Furuse H, Sasaki H, Kaneko K, Kato H, Miyakawa H. (1996). Roles of dopamine receptors in long-term depression: enhancement via D1 receptors and inhibition via D2 receptors. *Receptors Channels* 4(1): 1–8.
69. Chuluyan HE, Rosenstein RE, Chang SM, Galvez MM, Cardinali DP. (1991). Presynaptic effects of melatonin on norepinephrine release and uptake in rat pineal gland. *J Pineal Res* 10(4): 165–173.
70. Chung H, Kim E, Hee Lee D, Seo S, Ju S, Lee D, Kim H, Park S. (2007). Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen–glucose deprivation. *Endocrinology* 148(1): 148–159.
71. Cimadevilla JM, Mendez M, Mendez-Lopez M, Arias JZ. (2007). Unilateral hippocampal blockade reveals that one hippocampus is sufficient for learning a passive avoidance task. *Neurosci Res* 85(5): 1138–1142.
72. Cirelli C, Tononi G. (2000). Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci* 20(24): 9187–9194.
73. Clark KA, MohanKumar SMJ, Kasturi BS, MohanKumar PS. (2006). Effects of central and systemic administration of leptin on neurotransmitter concentrations in specific areas of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290(2): R306–R312.
74. Clayton EC, Williams CL. (2000). Posttraining inactivation of excitatory afferent input to the locus coeruleus impairs retention in an inhibitory avoidance learning task. *Neurobiol Learn Mem* 73(2): 127–140.

75. Clayton NS, Dickinson A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395(6699): 272-274.
76. Clifton PG, Vickers SP, Somerville EM. (1998). Little and often: ingestive behaviour patterns following hippocampal lesions in rats. *Behav Neurosci* 112(3): 502–511.
77. Cohen NJ, Eichenbaum H. (1993). *Memory, amnesia and the hippocampal system*. MIT Pres, Cambridge, Massachusetts.
78. Collins DR, Davies SN. (1997). Melatonin blocks the induction of long-term potentiation in an NMDA independent manner. *Brain Res* 767(1): 162–165.
79. Connor JA, Petrozzino J, Pozzo-Miller LD, Otani S. (1999). Calcium signals in long-term potentiation and long-term depression. *Can J Physiol Pharmacol* 77(9): 722–734.
80. Coon SL, Roseboom PH, Baler R, Weller JL, Nambodiri MA, Koonin EV, Klein DC. (1995). Pineal serotonin N-acetyltransferase: Expression cloning and molecular analysis. *Science* 270(5242): 1681–1683.
81. Coşkun T.(1995). Sinaps ve kavşak iletimi. “Ganong Tıbbi Fizyoloji.” 16. Baskı. Doğan A. (Çev. Ed.). Barış Kitabevi, İstanbul. Sayfa 105-109.
82. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37(4): 649–661.
83. Cragg SJ, Greenfield SA. (1997). Differential autoreceptor control of somatodendritic and axon terminal dopamine release in substantia nigra, ventral tegmental area, and striatum. *J Neurosci* 17(15): 5738-5746.
84. Cumin F, Baum HP, Levens N. (1996). Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(12): 1120-1126.
85. Dagon Y, Avraham Y, Magen I, Getrler A, Ben-Hur T, Berry EM. (2005). Nutritional status, cognition, and survival. A new role for leptin and AMP kinase. *J Biol Chem* 280(51): 42142–42148.
86. Dahl D, Sarvey JM. (1989). Norepinephrine induces pathway-specific long lasting potentiation and depression in the hippocampal dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(12): 4776–4780.
87. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141(11): 4255–4261.
88. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S. (2002). Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 51(1): 124–129.

89. Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M. (2006). Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab* 4(4): 323–331.
90. De Butte M, Pappas BA. (2007). Pinealectomy causes hippocampal CA1 and CA3 cell loss: Reversal by melatonin supplementation. *Neurobiol Aging* 28(2): 306–313.
91. de Hoz L, Moser EI, Morris RGM. (2005). Spatial learning with unilateral and bilateral hippocampal networks. *Eur J Neurosci* 22(3): 745–754.
92. Decker MW, Gill TM, McGaugh JL. (1990). Concurrent muscarinic and β -adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Res* 513(1): 81–85.
93. Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC. (1997). Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence-specific antibodies. *Brain Res Mol Brain Res* 45(1): 1–12.
94. Delibas N, Tüzmen N, Yonden Z, Altuntas I. (2002). Effect of functional pinealectomy on hippocampal lipid peroxidation, antioxidant enzymes and N-methyl-D-aspartate receptor subunits 2A and 2B in young and old rats. *Neuro Endocrinol Lett* 23(4): 345–350.
95. Descarries L, Lemay B, Doucet G, Berger B. (1987). Regional and laminar density of the dopamine innervation in adult rat cerebral cortex. *Neuroscience* 21(3): 807–824.
96. Devan BD, Goad EH, Petri HL, Antoniadis EA, Hong NS, Ko CH, Leblanc L, Lebovic SS, Lo Q, Ralph MR, McDonald RJ. (2001). Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task. *Neurobiol Learn Mem* 75(1): 51–62.
97. Diamond MC, Johnson RE, Young D, Singh SS. (1983). Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: Male-female; right-left. *Exp Neurol* 81(1): 1–13.
98. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL. (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 9(3): 381–388.
99. Diano S, Kalra SP, Horvath TL. (1998). Leptin receptor immunoreactivity is associated with the Golgi apparatus of hypothalamic neurons and glial cells. *J Neuroendocrinol* 10(9): 647–650.
100. Douglas RJ, Peterson J, Douglas D. (1973). The ontogeny of a hippocampus-dependent response in two rodent species. *Behav Biol* 8(1): 27–37.
101. Dubocovich ML, Masana MI, Iacob S, Sauri DM. (1997). Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mella and Mellb recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 355(3): 365–375.

102. Dubocovich ML. (1983). Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature* 306(5945): 782–784.
103. Dubocovich ML. (1995). Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 16(2): 50-56.
104. Dudek SM, Bear MF. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(10): 4363–4367.
105. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. (1999). Dopamine D4 receptor knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 19(21): 9550–9556.
106. Durakoğlugil M, Irving AJ, Harvey J. (2005). Leptin induces a novel form of NMDA receptor-dependent long-term depression. *J Neurochem* 95(2): 396-405.
107. Dusek JA, Eichenbaum H. (1997). The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(13): 7109-7114.
108. Eichenbaum H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1(1): 41-50.
109. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. (1998). Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 395(4): 535–54.
110. El-Sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieraszko A. (2002). Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Res* 945(2): 191–201.
111. El-Sherif Y, Tesoriero J, Hogan MV, Wieraszko A. (2003). Melatonin regulates neuronal plasticity in the hippocampus. *J Neurosci Res* 72(4): 454–460.
112. Erlich SS, Apuzzo MLJ. (1985). The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *Journal of Neurosurg* 63(3): 321-341.
113. Fang JM, Dubocovich ML. (1990). Activation of melatonin receptor sites retarded the depletion of norepinephrine following inhibition of synthesis in the C3H/HeN mouse hypothalamus. *J Neurochem* 55(1): 76-82.
114. Farr SA, Banks WA, Morley JE. (2006). Effects of leptin on memory processing. *Peptides* 27(6): 1420–1425.
115. Feng Y, Zhang LX, Chao DM. (2002). Role of melatonin in spatial learning and memory in rats and its mechanism. *Sheng Li Xue Bao* 54(1): 65-70.
116. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res* 964(1): 107–111.
117. Fon EA, Edwards RH. (2001). Molecular mechanisms of neurotransmitter release. *Muscle Nerve* 24(5): 581–601.

118. Francis J, MohanKumar SMJ, MohanKumar PS. (2004). Leptin inhibits norepinephrine efflux from the hypothalamus in vitro: role of gamma aminobutyric acid. *Brain Res* 1021(2): 286–291.
119. Freund TF, Buzsáki G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6(4): 347-47.
120. Friedman JM, Halas JL. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395(6704): 763-770.
121. Frotscher M, Leranth C. (1988). Catecholaminergic innervation of pyramidal and GABAergic non-pyramidal neurons in the rat hippocampus. Double label immunostaining with antibodies against tyrosine hydroxylase and glutamate decarboxylase. *Histochemistry* 88(3-6): 313–319.
122. Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E, Muller D. (1993). Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca⁺²/calmodulin- dependent protein kinase II. *J Biol Chem* 268(11): 7863–7867.
123. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS. (2006). Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 51(6): 811–822.
124. Gage FH, Thompson RG. (1980). Differential distribution of norepinephrine and serotonin along the dorsal-ventral axis of the hippocampal formation. *Brain Res Bull* 5(6): 771-773.
125. Gainsford T, Wilson TA, Metcalf D, Handman E, Mafarlane CNA, Alexander WS, Hilton DJ. (1996). Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(25): 14564-14568.
126. Gasbarri A, Sulli A, Innocenzi R, Pacitti C, Brioni JD. (1996). Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74(4): 1037–1044.
127. Gern WA, Ralph CL. (1979). Melatonin synthesis by the retina. *Science* 204(4389): 183-184.
128. Gibbs FP, Vriend J. (1981). The half-life of melatonin elimination from rat plasma. *Endocrinology* 109(5): 796–1798.
129. Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, Silva AJ. (1998). Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science* 279(5352): 870-873.
130. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. (2002). The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6): 2988.
131. Gol A, Faibisch GM. (1966). Hippocampectomy for relief of intractable pain. *Tex Med* 62(10): 76–79.

132. Goldsmith SK, Joyce JN. (1994). Dopamine D2 receptor expression in hippocampus and parahippocampal cortex of rat, cat, and human in relation to tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers. *Hippocampus* 4(3): 354–373.
133. Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. (1996). Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev* 20(3): 403–412.
134. Gönenç S, Uysal N, Açıkgöz O, Kayatekin BM, Sönmez A, Kıray M, Aksu I, Güleçer B, Topçu A, Şemin I. (2005). Effects of melatonin on oxidative stress and spatial memory impairment induced by acute ethanol treatment in rats. *Physiol Res* 54(3): 341-348.
135. Granada N, Ortiz O, Suárez LM, Martín ED, Ceña V, Solís JM, Moratalla R. (2008). D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus. *Cereb Cortex* 18(1): 1-12.
136. Graves LA, Heler EA, Pack AI, Abel T. (2003). Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learn Mem* 10(3): 168-176.
137. Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG. (2002). Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology* 143(1): 239–246.
138. Grover LM, Teyler TJ. (1990). Two components of long-term potentiation induced by different patterns of afferent activation. *Nature* 347(6292): 477-479.
139. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F. (2001). Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 142 (2): 788-794.
140. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD. (1997). Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 48(1): 23–29.
141. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269(5223): 543-546.
142. Hamdi A. (1998). Melatonin administration increases the affinity of D2 dopamine receptors in the rat striatum. *Life Sci* 63(23): 2115–2120.
143. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y, Edelman GM, Gally JA. (1992). Role of nitric oxide in NMDA-evoked release of [3H]-dopamine from striatal slices. *Neuroreport* 3(5): 409–412.
144. Happe HK, Coulter CL, Gerety ME, Sanders JD, O'Rourke M, Bylund DB, Murrin LC. (2004). Alpha-2 adrenergic receptor development in rat CNS: an autoradiographic study. *Neuroscience* 123(1): 167–178.
145. Haring JH, Davis JN. (1985). Differential distribution of locus coeruleus projections to the hippocampal formation: anatomical and biochemical evidence. *Brain Res.* 325(1-2): 366-369.

146. Harvey J, Collingridge GL. (1992). Thapsigargin blocks the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 139(2): 197–200.
147. Harvey J, Hardy SC, Ashford ML. (2000). Leptin activation of K_{ATP} channels in CRI-G1 insulinoma cells involves disruption of the actin cytoskeleton. *J Physiol* 527: 95–107.
148. Hastings JA, Weisner G, Lambert G, Morris MJ, Head G, Esler M. (2002). Influence of leptin on neurotransmitter overflow from the rat brain in vitro. *Regul Pept* 103(2-3): 67-74.
149. Hay-Schmidt A, Helboe L, Larsen PJ. (2001). Leptin receptor immunoreactivity is present in ascending serotonergic and catecholaminergic neurons of the rat. *Neuroendocrinology* 73(4): 215–226.
150. Hervey GR. (1959). The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 145(2): 336-352.
151. Higgs S. (2005). Memory and its role in appetite regulation. *Physiol Behav* 85(1): 67–72.
152. Hilfiker S, Pieribone VA, Czernik AJ, Kao HT, Augustine GJ, Greengard P. (1999). Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1381): 269–279.
153. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. (1997). Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 232(2): 383-387.
154. Holland PC, Bouton ME. (1999). Hippocampus and context in classical conditioning. *Curr Opin Neurobiol* 9(2): 195–202.
155. Holscher C. (2003). Time, space and hippocampal functions. *Rev Neurosci* 14(3): 253-284.
156. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. (2001). Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 142(10): 4163–4169.
157. Hou SW, Zheng P, Sun FY. (2004). Melatonin inhibits outward delayed rectifier potassium currents in hippocampal CA1 pyramidal neuron via intracellular indole-related domains. *J Pineal Res* 36(4): 242-249.
158. Hökfelt T, Fuxe K, Goldstein M, Johansson O. (1973). Evidence for the existence of adrenaline neurons in rat brain. *Acta Physiol Scand* 89(2): 286-288.
159. Hu GY, Hvalby O, Walaas SI, Albert KA, Skjeflo P, Andersen P, Greengard P. (1987). Protein kinase C injection into hippocampal pyramidal cells elicits features of long term potentiation. *Nature* 328(6129): 426–429.
160. Ihalainen JA, Riekkinen P, Jr, Feenstra MG. (1999). Comparison of dopamine and noradrenaline release in mouse prefrontal cortex, striatum and hippocampus using microdialysis. *Neurosci Lett* 277(2): 71–74.
161. Ihle JN. (1995). Cytokine receptor signalling. *Nature* 377(6550): 591–594.
162. Illnerová H, Vanecek J. (1980). Pineal rhythm in N-acetyltransferase activity in rats under different artificial photoperiods and in natural daylight in the course of a year. *Neuroendocrinology* 31(5): 321–326.

163. Iuvone PM, Gan J. (1995). Functional interaction of melatonin receptors and D1 dopamine receptors in cultured chick retinal neurons *J Neurosci* 15(3): 2179-2185.
164. Izquierdo I, Medina JH. (1997). Memory formation: The sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 68(3): 285-316.
165. Izumi Y, Zorumski CF. (1999). Norepinephrine promotes long-term potentiation in the adult rat hippocampus in vitro. *Synapse* 31(3): 196-202.
166. Jay TM. (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 69(6): 375-390.
167. Jenkins TA, Amin E, Pearce JM, Brown MW, Aggleton JP. (2004). Novel spatial arrangements of familiar visual stimuli promote activity in the rat hippocampal formation but not the parahippocampal cortices: a c-fos expression study. *Neuroscience* 124(1): 43-52.
168. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Andersson M, Svensson L, Engel JA. (2006). Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement brain reward. *Addict Biol* 11(1): 45-54.
169. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. (2007). Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol* 12(1): 6-16.
170. Jiang H, Betancourt L, Smith RG. (2006). Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/dopamine receptor subtype 1 heterodimers. *Mol Endocrinol* 20(8): 1772-1785.
171. Jin X, von Gall C, Pieschl RL, Gribkoff VK, Stehle JH, Reppert SM, Weaver DR. (2003). Targeted disruption of the mouse Mel (1b) melatonin receptor. *Mol Cell Biol* 23(3): 1054-1060.
172. Jones LS, Gauger LL, Davis JN. (1985). Anatomy of brain α 1-adrenergic receptors: in vitro autoradiography with [¹²⁵I]-heat. *J Comp Neurol* 231(2): 190-208.
173. Joo WS, Jin BK, Park CW, Maeng SH, Kim YS. (1998). Melatonin increases striatal dopaminergic function in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport* 9(18): 4123-4126.
174. Kanehisa M, Akiyoshi J, Kitaichi T, Matsushita H, Tanaka E, Kodama K, Hanada H, Isogawa K. (2006). Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(8): 1403-1407.
175. Karsenty G. (2001). Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. *Recent Prog Horm Res* 56: 401-415.
176. Katayama M, Nogami H, Nishiyama J, Kawase T, Kawamura K. (2000). Developmentally and regionally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor mRNA in rat brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology* 72(6): 333-340.

177. Kawashima N, Shigeyuki Chaki S, Okuyama S. (2003). Electrophysiological effects of melanocortin receptor ligands on neuronal activities of monoaminergic neurons in rats. *Neurosci Lett* 353(2): 119–122.
178. Kemp N, Bashir ZI. (2001). Long-term depression: a cascade of induction and expression mechanisms. *Prog Neurobiol* 65(4): 339-365.
179. Kim JJ, Diamond DM. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3(6): 453–462.
180. Kimmel HL, Joyce AR, Carroll FI and Kuhar MJ. (2001). Dopamine D1 and D2 receptors influence dopamine transporter synthesis and degradation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 298(1): 129-140.
181. Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Wailke S, Kamping S, Floel A, Zwitserlood P, Ringelstein EB. (2004). Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Annu Neurol* 56(1): 20–26.
182. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402(6762): 656–660.
183. Koo GC, Huang C, Camacho R, Trainor C, Blake JT, Sirotina- Meisher A, Schleim KD, Wu TJ, Cheng K, Nargund R, McKissick G. (2001). Immune enhancing effect of a growth hormone secretagogue. *J Immunol* 166(6): 4195–4201.
184. Korotkova TM, Brown RE, Sergeeva OA, Ponomarenko AA, Haas HL. (2006). Effects of arousal- and feeding-related neuropeptides on dopaminergic and GABAergic neurons in the ventral tegmental area of the rat. *Eur J Neurosci* 23(10): 2677–2685.
185. Kristensson E, Sundqvist M, Astin M, Kjerling M, Mattsson H, de la Cour CD, Rolf Håkanson R, Lindström E. (2006). Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat. *Regul Pept* 134(2-3): 114–117.
186. Krucker T, Siggins GR, Halpain S. (2000). Dynamic actin filaments are required for stable long-term potentiation (LTP) in area CA1 of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(12): 6856–6861.
187. Krügel U, Schraft T, Kittner H, Kiess W, Illes P. (2003). Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol* 482(1-3): 185-187.
188. Kutlu S, Canpolat S, Sandal S, Ozcan M, Sarsilmaz M, Kelestimur H. (2003). Effects of central and peripheral administration of leptin on pain threshold in rats and mice. *Neuro Endocrinol Lett* 24(3-4): 193-196.
189. Kutlu S, Özcan M, Canpolat S, Sandal S, Aydın M, Keleştimur H. (2005). Effect of ghrelin on pain threshold in mice. *Firat Tıp Dergisi* 10(3): 89-91.
190. Kveder S, McIsaac WM. (1961). The metabolism of melatonin (N-acetyl - methoxytryptamine) and 5-methoxy-tryptamine. *J Biol Chem* 236: 3214–3220.

191. Larson J, Jessen RE, Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Manev H. (2006). Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci Lett* 393(1): 23–26.
192. Lathe R. (2001). Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 169(2): 205–231.
193. Laudon M, Isaac N, Zisapel N. (1988). Melatonin receptors in discrete brain areas of the male rat. Impact of aging on density and on circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology* 48(6): 577–583.
194. Lauri SE, Bortolotto ZA, Bleakman D, Ornstein PL, Lodge D, Isaac JT, Collingridge GL. (2001). A critical role of a facilitatory presynaptic kainate receptor in mossy fiber LTP. *Neuron* 32(4): 697–709.
195. Le Moal M, Simon H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 71(1): 155–234.
196. Leon J, Macias M, Escames G, Camacho E, Khaldy H, Martin M, Espinosa A, Gallo MA, Acuna-Castroviejo D. (2000). Structure-related inhibition of calmodulin-dependent neuronal nitric-oxide synthase activity by melatonin and synthetic kynurenines. *Mol Pharmacol* 58(5): 967-975.
197. Levey AI, Hersch SM, Rye DB, Sunahara RK, Niznik HB, Kitt CA, Price DL, Maggio R, Brann MR, Ciliax BJ. (1993). Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(19): 8861–8865.
198. Levi G, Raiteri M. (1976). Synaptosomal transport processes. *Int Rev Neurobiol* 19: 51–74.
199. Lewis FT. (1923). The significance of the term Hippocampus. *J Comp Neurol* 35: 213–230.
200. Li D, Field PM, Yoshioka N, Raisman G. (1994). Axons regenerate with correct specificity in horizontal slice culture of the postnatal rat entorhino-hippocampal system. *Eur J Neurosci* 6(6): 1026-1037.
201. Li R, Dozmorov M, Hellberg F, Tian Y, Jilderos B, Wigstrom H. (2004). Characterization of NMDA induced depression in rat hippocampus: involvement of AMPA and NMDA receptors. *Neurosci Lett* 357(2): 87–90.
202. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. (2002). Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience* 113(3): 607–615.
203. Lincoln GA, Short RV. (1980). Seasonal breeding: Nature's contraceptive. *Recent Prog Horm Res* 36: 1–52.
204. Lindgren N, Xu ZQ, Herrera-Marschitz M, Haycock J, Hokfelt T, Fisone G. (2001). Dopamine D(2) receptors regulate tyrosine hydroxylase activity and phosphorylation at Ser40 in rat striatum. *Eur J Neurosci* 13(4): 773-780.
205. Lindvall O, Bjorklund A. (1978). Organization of catecholamine neurons in rat central nervous system. "Handbook of Psychopharmacology." Iversen L, Iversen S, Snyder SN (eds). Plenum, New York. Sayfa 139-231.

206. Lisman JE, Grace AA. (2005). The hippocampal-VTA loop: review controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46(5): 703–713.
207. Lisman JE, Harris KM. (1993). Quantal analysis and synaptic anatomy—integrating two views of hippocampal plasticity. *Trends Neurosci* 16(4): 141-147.
208. Lonart G, Johnson KM. (1995). Characterization of nitric oxide generator-induced hippocampal [3H]norepinephrine release. I. The role of glutamate. *Pharmacol Exp Ther* 275(1): 7-13.
209. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. (1998). Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 394(6696): 790-793.
210. Lorente De Nó R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol* 46: 113-177.
211. Loy R, Koziell DA, Lindsey JD, Moore RY. (1980). Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. *J Comp Neurol* 189(4): 699–710.
212. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. (2006). Leptin: A potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(5): 1593-1598.
213. Ma WP, Cao J, Tian M, Ming-Hu Cui MH, Han HL, Yang YX, Xu L. (2007). Exposure to chronic constant light impairs spatial memory and influences long-term depression in rats. *Neurosci Res* 59(2): 224–230.
214. Maestroni GJ. (2001). The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs*. 10(3): 467–476.
215. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1(11): 1155-1161.
216. Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, Mauk MD, Kelly PT, Nicoll RA, Waxham MN. (1989). An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature* 340(6234): 554-557.
217. Malenka RC, Lancaster B, Zucker RS. (1992). Temporal limits on the rise in postsynaptic calcium required for the induction of long-term potentiation. *Neuron* 9(1): 121–128.
218. Malenka RC. (2003). The long-term potential of LTP. *Nat Rev Neurosci* 4: 923–926.
219. Malinow R, Malenka RC. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 25: 103–126.
220. Malva JO, Carvalho AP, Carvalho CM. (1994). Modulation of dopamine and noradrenaline release and of intracellular Ca⁺² concentration by presynaptic glutamate receptors in hippocampus. *Br J Pharmacol* 113(4): 1439-1447.
221. Man HY, Wang Q, Lu WY, Ju W, Ahmadian G, Liu L, D'Souza S, Wong TP, Taghibiglou C, Lu J, Becker LE, Pei L, Liu F, Wymann MP, MacDonald JF, Wang YT. (2003).

- Activation of PI3-kinase is required for AMPA receptor insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons. *Neuron* 38(4): 611–624.
222. Matsumoto M, Yoshioka M, Togashi H, Tochihara M, Ikeda T, Saito H. (1995). Modulation of norepinephrine release by serotonergic receptors in the rat hippocampus as measured by in vivo microdialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 272(3): 1044-1051.
 223. Matthies H, Becker A, Schroeder H, Kraus J, Holtt V, Krug M. (1997). Dopamine D1-deficient mutant mice do not express the late phase of hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport* 8(16): 3533–3535.
 224. McKee KK, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD. (1997). Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol Endocrinol* 11(4): 415–423.
 225. Mhatre MC, van Jaarsveld AS, Reiter RJ. (1988). Melatonin in the lacrimal gland: first demonstration and experimental manipulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 153(3): 1186-1192.
 226. Milner B, Squire LR, Kandel ER. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20(3): 445-468.
 227. Milner TA, Bacon CE. (1989). Ultrastructural localization of tyrosine hydroxylase- like immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol* 281(3): 479–495.
 228. Monnet FP. (2002). Melatonin Modulates [³H] Serotonin release in the rat hippocampus: effects of circadian rhythm. *J Neuroendocrinol* 14(3): 194-199.
 229. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. (1999). Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 140(12): 5995-5998.
 230. Morgan PJ, Barrett P, Howell E, Helliwell R. (1994). Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 24(2): 101–146.
 231. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M.(1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319(6056): 774–776.
 232. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297(5868): 681-683.
 233. Morris RG, Moser EI, Riedel G, Martin SJ, Sandin J, Day M, O'Carroll C. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358(1432): 773–786.
 234. Moskal JR, Kroes RA, Otto NJ, Rahimi O, Claiborne BJ. (2006). Distinct patterns of gene expression in the left and right hippocampal formation of developing rats. *Hippocampus* 16(8): 629–634.
 235. Mosko S, Lynch G, Cotman, CW. (1973). Distribution of the septal projection to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol* 152(2): 163-174.
 236. Mueller EE, Nistico G. (1989). *Brain Messengers and the Pituitary*. Academic Pres, New York.

237. Mulkey RM, Endo S, Shenolikar S, Malenka RC. (1994). Calcineurin and inhibitor-1 are components of a protein-phosphatase cascade mediating hippocampal LTD. *Nature* 369(6480): 486–488.
238. Mulkey RM, Herron CE, Malenka RC. (1993). An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* 261(5124): 1051-1055.
239. Murchison CF, Zhang XY, Zhang WP, Ouyang M, Lee A, Thomas SA. (2004). A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell* 117(1): 131–141.
240. Musshoff U, Riewenherm D, Berger E, Fauteck JD, Speckmann EJ. (2002). Melatonin receptors in rat hippocampus: molecular and functional investigations. *Hippocampus* 12(2): 165-173.
241. Myers KM, Davis M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* 36(4): 567–684.
242. Mynlieff M, Dunwiddie TV. (1988). Noradrenergic depression of synaptic responses in hippocampus of rat: evidence for mediation by alpha1-receptors. *Neuropharmacology* 27(4): 391–398.
243. Nachshen DA. (1985). Regulation of cytosolic calcium concentration in presynaptic nerve endings isolated from rat brain. *J Physiol* 363: 87-101.
244. Nadel L. (1991). The hippocampus and space revisited. *Hippocampus* 1(3): 221–229.
245. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409(6817): 194–198.
246. Neher E. (1998). Vesicle pools and Ca²⁺ microdomains: new tools for understanding their roles in neurotransmitter release. *Neuron* 20(3): 389–399.
247. Nelson N. (1998). The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters. *J Neurochem* 71(5): 1785–1803.
248. Nicholas AP, Pieribone VA, Hokfelt T. (1993). Cellular localization of messenger RNA for β-1 and β-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience* 56(4): 1023–1039.
249. Niles LP. (1987). [3H] melatonin binding in membrane and cytosol fractions from rat and calf brain. *J Pineal Res* 4(1): 89-98.
250. O'Carroll CM, Morris RGM. (2004). Heterosynaptic co-activation of glutamatergic and dopaminergic afferents is required to induce persistent long-term potentiation. *Neuropharmacology* 47(3): 324–332.
251. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. (2007). Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci* 35(4): 559–572.
252. O'Hara CM, Uhland-Smith A, O'Malley KL, Todd RD. (1996). Inhibition of dopamine synthesis by dopamine D2 and D3 but not D4 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 277(1): 186-192.
253. O'Keefe J, Nadel L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon, Oxford.

254. O'Malley D, Irving AJ, Harvey J. (2005). Leptin-induced dynamic alterations in the actin cytoskeleton mediate the activation and synaptic clustering of BK channels. *FASEB J* 19(13): 1917-1919.
255. Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, Fukunaga K, Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T, Ishibashi M, Aou S, Li XL, Kohno D, Uramura K, Sougawa H, Yada T, Wayner MJ, Sasaki K. (2006). Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides* 27(11): 2738-2749.
256. Oomura Y, Sasaki K, Hori N, Shiraishi T, Takeda H, Tsuji H, Matsumiya M. (1998). Effects of leptin on passive avoidance and morris water maze task and on hippocampal neuronal activity in rats. *Soc Neurosci Abstract* 24: 174-176.
257. Otmakhova NA, Lewey J, Asrican B, Lisman JE. (2005). Inhibition of perforant path input to the CA1 region by serotonin and noradrenaline. *J Neurophysiol* 94(2): 1413-1422.
258. Otmakhova NA, Lisman JE. (1996). D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci* 16(23): 7478-7486.
259. Ouyang M, Thomas SA. (2005). A requirement for memory retrieval during and after long-term extinction learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(26): 9347-9352.
260. Ouyang Y, Kantor D, Harris KM, Schuman EM, Kennedy MB. (1997). Visualization of the distribution of autophosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase II after tetanic stimulation in the CA1 area of the hippocampus. *J Neurosci* 17(14): 5416-5427.
261. Overton PG, Clark D. (1997). Burst firing in midbrain dopaminergic neurons. *Brain Res Brain Res Rev* 25(3): 312-334.
262. Packard M, White NM. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav Neurosci* 105(2): 295-306.
263. Pang SF, Brown GM. (1983). Regional concentrations of melatonin in the rat brain in the light and dark period. *Life Sci* 33(12): 1199-1204.
264. Papez JW. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago)* 38: 725-743.
265. Paxinos G, Watson C. (1986). *The Rat Brain (Stereotaxic Coordinates)*. Academic Press Inc. Ltd, London.
266. Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL. (2004) Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 304(5667): 110-115.
267. Pittaluga A, Raiteri M. (1987). GABAergic nerve terminals in rat hippocampus possess alpha 2-adrenoceptors regulating GABA release. *Neurosci Lett* 76(3): 363-367.
268. Pittenger C, Kandel ER. (2003). In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: Aplysia and the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358(1432): 757-763.

269. Poe GR, Teed RG, Insel N, White R, McNaughton BL, Barnes CA. (2000). Partial hippocampal inactivation: Effects on spatial memory performance in aged and young rats. *Behav Neurosci* 114(5): 940–949.
270. Polster MR, Nadel L, Schacter DL. (1991). Cognitive neuroscience. Analysis of memory: A historic perspective. *J Cognit Neurosci* 3: 95–116.
271. Puumala T, Greijus S, Narinen K, Haapalinna A, Riekkinen P Sr, Sirviö J. (1998). Stimulation of alpha-1 adrenergic receptors facilitates spatial learning in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 8(1): 17–26.
272. Ragbetli MC, Aydinlioglu A, S. Kaplan S. (2002). Sex differences and right -left asymmetries in rat hippocampal components. *Int J Neurosci* 112 (1): 81–95.
273. Raghavan AV, Horowitz JM, Fuller CA. (1999). Diurnal modulation of long-term potentiation in the hamster hippocampal slice. *Brain Res* 833(2): 311–314.
274. Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tolkachev VN. (1975). Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells. *Nature* 255(5506): 344-345.
275. Raitiere MN. (1992). Proposed role of septohippocampal and pallido-habenulo-raphé systems in photoperiodic time measurement. *Med Hypotheses* 38(3): 229–235.
276. Rao ML, Mager T. (1987). Influence of the pineal gland on pituitary function in humans. *Psychoneuroendocrinology* 12(2): 141–147.
277. Rawlins JNP. (1985). Association across time: The hippocampus as a temporary memory store. *Behav Brain Sci* 8: 479-496.
278. Raymond JR. (1995). Multiple mechanisms of receptor-G protein signaling specificity. *Am J Physiol* 269: F141–F158.
279. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. (2000). Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A Review. *J Biomedical Sci* 7(6): 444–458.
280. Reiter RJ. (1981). The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat* 162(4): 287-313.
281. Reiter RJ. (1995). The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol* 30(3-4): 199–212.
282. Reppert SM. (1997). Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 12(6): 528-531.
283. Rivest RW, Aubert ML, Lang U, Sizonenko PC. (1986). Puberty in the rat: modulation by melatonin and light. *J Neural Transm Suppl* 21: 81–108.
284. Robinson RG. (1985). Lateralized behavioral and neurochemical consequences of unilateral brain injury in rats. “Cerebral Lateralization in Nonhuman Species.” Glick SD. (Ed.). Academic Press, New York. Sayfa 136–156.
285. Romo-Parra H, Aceves J, Gutiérrez R. (2005). Tonic modulation of inhibition by dopamine D4 receptors in the rat hippocampus. *Hippocampus* 15(2): 254–259.

286. Rosen GD, Finklestein S, Stoll AL, Yutzey DA, Denenberg VH. (1984). Neurochemical asymmetries in the albino rat's cortex, striatum, and nucleus accumbens. *Life Sci* 34(12): 1143–1148.
287. Ruit KG, Neafsey EJ. (1988). Cardiovascular and respiratory responses to electrical and chemical stimulation of the hippocampus in anesthetized and awake rats. *Brain Res* 457(2): 310–321.
288. Sajikumar S, Frey JU. (2003). Anisomycin inhibits the late maintenance of long-term depression in rat hippocampal slices in vitro. *Neurosci Lett* 338(2): 147–150.
289. Sajikumar S, Frey JU. (2004). Late-associativity, synaptic tagging and the role of dopamine during LTP and LTD. *Neurobiol Learn Mem* 82(1): 12–25.
290. Salter MW, Kalia LV. (2004). Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. *Nat Rev Neurosci* 5(4): 317–328.
291. Sánchez J, Oliver P, Catalina Picó C, Palou A. (2004). Diurnal rhythms of leptin and ghrelin in the systemic circulation and in the gastric mucosa are related to food intake in rats. *Pflugers Arch* 448(5): 500–506.
292. Sara SJ, Devauges V. (1988). Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat. *Brain Res* 438(1-2): 299–303.
293. Sara SJ, Devauges V. (1989). Idazoxan, an alpha-2 antagonist, facilitates memory retrieval in the rat. *Behav Neural Biol* 51: 401–411.
294. Scanziani M, Gähwiler BH, Thompson SM. (1993). Presynaptic inhibition of excitatory synaptic transmission mediated by $\alpha 1$ adrenergic receptors in area CA3 of the rat hippocampus in vitro. *J Neurosci* 13(12): 5393–5401.
295. Scheiderer CL, Dobrunz LE, McMahon LL. (2004). Novel form of long-term synaptic depression in rat hippocampus induced by activation of $\alpha 1$ adrenergic receptors. *J Neurophysiol* 91(2): 1071–1077.
296. Schnabel R, Palmer MJ, Kilpatrick IC, Collingridge GL. (1999). A CaMKII inhibitor, KN-62, facilitates DHPG-induced LTD in the CA1 region of the hippocampus. *Neuropharmacology* 38(4): 605-608.
297. Scoville WB, Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20(1): 11-21.
298. Segal M, Bloom FE. (1976). The action of norepinephrine in the rat hippocampus. III. Hippocampal cellular responses to locus coeruleus stimulation in the awake rat. *Brain Res* 107(3): 499–511.
299. Segal M, Markram H, Richter-Levin G. (1991). Actions of norepinephrine in the rat hippocampus. *Prog Brain Res* 88: 323–330.
300. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. (2001). Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 21(24): RC186.

301. Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ, Ashfor MLJ, Harvey J. (2002). Leptin inhibits epileptiform-like activity in rat hippocampal neurones via PI 3-kinase-driven activation of BK channels. *J Physiol* 545: 933–944.
302. Shi CJ, Cassell MD. (1999). Perirhinal cortex projections to the amygdaloid complex and hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol* 406(3): 299–328.
303. Shi SH, Hayashi Y, Petralia RS, Zaman SH, Wenthold RJ, Svoboda K, Malinow R. (1999). Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science* 284(5421): 1811–1816.
304. Shibata S, Cassone VM, Moore RY. (1989). Effects of melatonin on neuronal activity in the rat suprachiasmatic nucleus in vitro. *Neurosci Lett* 97(1-2): 140–144.
305. Shieh KR, ChuYS, Pan JT. (1997). Circadian change of dopaminergic neuron activity: Effects of constant light and melatonin. *Neuroreport* 8(9-10): 2283–2287.
306. Simonneaux V, Ribelayga C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 55(2): 325–395.
307. Skeberdis VA, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett MV. (2001). Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(6): 3561–3566.
308. Smith RG, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, McKee KK, Pong SS, Griffin P, Howard A. (2001). Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 14(1): 9–14.
309. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ Jr, Fisher MH, Nargund RP, Patchett AA. (1997). Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 18(5): 621–645.
310. Smith WB, Starck SR, Roberts RW, Schuman EM. (2005). Dopaminergic stimulation of local protein synthesis enhances surface expression of GluR1 and synaptic transmission in hippocampal neurons. *Neuron* 45(5): 765–779.
311. Sollner T, Bennett MK, Whiteheart SW, Scheller RH, Rothman JE. (1993). A protein assembly disassembly pathway in vitro that may correspond to sequential steps of synaptic vesicle docking, activation, and fusion. *Cell* 75(3): 409–418.
312. Spencer PM, Wheal HV. (1990). Synaptic inhibition in the rat hippocampus in vivo following stimulation of the substantia nigra and ventral tegmentum. *J Physiol* 423: 77–90.
313. Squire LR, Stark CE, Clark RE. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27: 279–306.
314. Starke K. (1981). Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 21: 7–30.
315. Steppan CM, Swick AG. (1999). A role for leptin in brain development. *Biochem Biophys Res Commun* 256(3): 600–602.
316. Stone WS. (1989). Sleep and aging in animals: Relationships with circadian rhythms and memory. *Clin Geriatr Med* 5(2): 363–379.

317. Sudhof TC. (2001). The synaptic cleft and synaptic cell adhesion. "Synapses." Cowan WM, Sudhof TC, Stevens CF. (Eds). Johns Hopkins University Pres, Baltimore. Sayfa 275–313.
318. Summers RJ, McMartin LR. (1993). Adrenoceptors and their second messenger systems. *J Neurochem* 60(1): 10–23.
319. Tan DX, Manchester LC, Burkhardt S, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Shohami E, Huo YS, Hardeland R, Reiter RJ. (2001). N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J* 15(12): 2294–2296.
320. Tang AC. (2003). A hippocampal theory of cerebral lateralisation. "The asymmetrical brain". Hugdahl K, Davidson R. (Eds). MIT Pres, Cambridge. Sayfa 37-68.
321. Tartaglia LA, Dempski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolfe EA, Monroe CA, Tepper RT. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. *Cell* 83(7): 1263–1271.
322. Tartaglia LA. (1997). The leptin receptor. *J Biol Chem* 272(10): 6093-6096.
323. Teplitzky SR, Kiefer TL, Cheng Q, Dwivedi PD, Moroz K, Myers L, Anderson MB, Collins A, Dai J, Yuan L, Spriggs LL, Blask DE, Hill SM. (2001). Chemoprevention of NMU-induced rat mammary carcinoma with the combination of melatonin and 9-cis-retinoic acid. *Cancer Lett* 168(2): 155–163.
324. Tijmes M, Pedraza R, Valladares L. (1996). Melatonin in the rat testis: evidence for local synthesis. *Steroids* 61(2): 65-68.
325. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. (2002). Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep wake patterns in rats. *Endocrinology* 143(4): 1353–1361.
326. Tranel D. (1991). Dissociated verbal and nonverbal retrieval and learning following left anterior temporal damage. *Brain Cogn* 15(2): 187–200.
327. Tricoire H, Locatelli A, Chemineau P, Malpoux B. (2002). Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. *Endocrinology* 143(1): 84-90.
328. Tsagarakis S, Rees LH, Besser GM, Grossman AB. (1989). Neuropeptide-Y stimulates corticotrophine-releasing factor-41 release from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res* 502(1): 167-170.
329. Tulving E, Markowitsch HJ. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 8(3): 198–204.
330. Turek FW, Dugovic C, Zee PC. (2001). Current understanding of the circadian clock and the clinical implications for neurological disorders. *Arch Neurol* 58(11): 1781–1787.
331. Ungerstedt U. (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl* 367: 1-48.

332. Ur E, Wilkinson D, Morash B, Murphy PR, Wilkinson M. (2000). Neuronal localization of leptin immunoreactivity in rat brain. The Endocrine Society 82nd Annual Meeting Abstract.1108.
333. Ur E, Wilkinson DA, Morash BA, Wilkinson M. (2002). Leptin immunoreactivity is localised to neuron in the rat brain. *Neuroendocrinology* 75(4): 264-272.
334. Ur E. (2000). Neuroendocrinology of leptin. "Frontiers in Hormone Research." Ur E. (Ed.). Karger, Basel. Sayfa 1-125.
335. Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Akhisaroglu M, Dwivedi Y, Pandey GN, Manev H. (2005). The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 136(1-2): 45–53.
336. Ülgen M, Yılmaz F. (1999). Yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde temel problemler ve çözümleri. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul.
337. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. (2004). Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 25(3): 426–457.
338. Van Groen T, Wyss JM. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J Comp Neurol* 302(3): 515-528.
339. Vanecek J, Sugden D, Weller JL, Klein DC. (1985). Atypical synergistic α 1- and β -adrenergic regulation of adenosine -3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in rat pinealocytes. *Endocrinology* 116(6): 2167–2173.
340. Vanecek J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev* 78(3): 687–721.
341. Venero JL, Absi el-H, Cano J, Machado A. (2002). Melatonin induces tyrosine hydroxylase mRNA expression in the ventral mesencephalon but not in the hypothalamus. *J Pineal Res* 32(1): 6-14.
342. Ventura R, Harris KM. (1999). Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. *J Neurosci* 19(16): 6897–6906.
343. Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB. (1985). Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience* 14(4): 1039–1052.
344. Vilà R, Adán C, Rafecas I, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. (1998). Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 139(11): 4466–4469.
345. Vivien-Roels B. (1999). Seasonal variations in the amplitude of the daily pattern of melatonin secretion in mammalian and non-mammalian vertebrates: possible physiological consequences. "Comparative Endocrinology and Mammalian Reproduction Physiology." Joy KP, Krishna A, Haldar C. (Eds.). Narosa Publishing House, New Delhi. Sayfa 529–542.
346. Vizi ES, Kiss JP. (1998). Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 8(6): 566–607.
347. Vizi ES. (2000). Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 52(1): 63-89.

348. Vriend J, Dreger L. (2006). Effects of haloperidol and melatonin on the in situ activity of nigrostriatal tyrosine hydroxylase in male Syrian hamsters. *Life Sci* 78(15): 1707–1712.
349. Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, Brown GM, Wang YT. (1999). Differential modulation of GABA_A receptor function by Mel_{1a} and Mel_{1b} receptors. *Nat Neurosci* 2(5): 401-403.
350. Wang JK, Walaas SI, Greengard P. (1988). Protein phosphorylation in nerve terminals: Comparison of calcium/calmodulin-dependent and calcium/diacyl-glycerol-dependent systems. *J Neurosci* 8(1): 281-288.
351. Wang LM, Suthana NA, Chaudhury D, Weaver DR, Colwell CS. (2005). Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation. *Eur J Neurosci* 22(9): 2231–2237.
352. Watts AG, Swanson LR, Sanchez-Watts G. (1987). Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin in the rat. *J Comp Neurol* 258(2): 204–229.
353. Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, Oomura Y. (2004). Orexin-A. (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. *Peptides* 25(6): 991–996.
354. Weaver DR, Rivkees SA, Carlson LL, Reppert SM. (1991). Localization of melatonin receptors in mammalian brain. “The Suprachiasmatic Nucleus, The Mind’s Clock.” Klein DC, Moore RY, Reppert SM. (Eds). Oxford University Press, New York. Sayfa 289–308.
355. Wishaw IQ, Cassel JC, Jarrard LE. (1995). Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool -a dissociation between getting there and knowing where. *J Neurosci* 15(8): 5779-5788.
356. White NM, McDonald RJ. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem* 77(2): 125-184.
357. Whitton PS. (1997). Glutamatergic control over brain dopamine release in vivo and in vitro. *Neurosci Biobehav Rev* 21(4): 481–488.
358. Williams JH, Errington ML, Li YG, Lynch MA, Bliss TVP. (1993). The search for retrograde messengers in long-term potentiation. *Sem Neurosci* 5: 149–158.
359. Wu SP, Lu KW, Chang WC, Gean PW. (1999). Involvement of mitogen-activated protein kinase in hippocampal long-term potentiation. *J Biomed Sci* 6(6): 409–417.
360. Yang SN, Tang YG, Zucker RS. (1999). Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca²⁺]_i elevation. *J Neurophysiol* 81(2): 781–787.
361. Yang ZJ, Meguid MM. (1995). LHA dopamine activity in obese and Zucker rats. *Neuroreport* 6(8): 1191–1194.
362. Yu QX, Gao JF, Wang JJ, Chen J. (1989). Hippocampus-cerebellar cortex-cerebellar nuclei projection in the rat: electrophysiological and HRP studies. *Sheng Li Xue Bao* 41(3): 231-240.
363. Yuste R, Bonhoeffer T. (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 24: 1071–1089.

364. Zakharenko SS, Patterson SL, Dragatsis I, Zeitlin SO, Siegelbaum SA, Kandel ER, Morozov A. (2003). Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1–CA3 synapses. *Neuron* 39(6): 975–990.
365. Zhang JJ, Swiergiel AH, Palamarchouk VS, Dunn AJ. (1998). Intracerebroventricular infusion of CRF increases extracellular concentrations of norepinephrine in the hippocampus and cortex as determined by in vivo voltammetry. *Brain Res Bull* 47(3): 277–284.
366. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372(6505): 425–432.
367. Zhu LQ, Wang SH, Ling ZQ, Wang DL, Wang JZ. (2004). Effect of inhibiting melatonin biosynthesis on spatial memory retention and tau phosphorylation in rat. *J Pineal Res* 37(2): 71–77.
368. Zhu MY, Klimek V, Dilley GE, Haycock JW, Stockmeier C, Overholser JC, Meltzer HY, Ordway GA. (1999). Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry*. 46(9): 1275–1286.
369. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. (2006). Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 494(3): 528–548.
370. Zisapel N, Egozi Y, Laudon M. (1982). Inhibition of dopamine release by melatonin: Regional distribution in the rat brain. *Brain Res* 246: 161–163.
371. Zisapel N, Egozi Y, Laudon M. (1985). Circadian variations in the inhibition of dopamine release from adult and newborn rat hypothalamus by melatonin. *Neuroendocrinology*. 40: 102–108.
372. Zisapel N, Laudon M. (1983). Inhibition by melatonin of dopamine release from rat hypothalamus: regulation by calcium entry. *Brain Res* 272(2): 378–381.
373. Zisapel N. (2001). Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Mol Cell Biol* 21(6): 605–616.
374. Ziv I, Melamed E, Nardi N, Luria D, Achiron A, Offen D, Barzilai A. (1994). Dopamine induces apoptosis-like cell death in cultured chick sympathetic neurons—a possible novel pathogenetic mechanism in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 170(1): 136–140.

8. ÖZGEÇMİŞ

Sivas İli Gürün İlçesi Suçatı Kasabası'nda 14.06.1967 tarihinde doğdum. Suçatı Sarıkaya İlkokulu, Kangal Ortaokulu ve Gürün Lisesi'nde ilk, orta ve lise eğitimimi tamamladım. 1989 yılında Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nden mezun oldum. Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde fizyoterapist olarak çalıştım. Nörolojik rehabilitasyon konusunda Hacettepe Üniversitesinde mezuniyet sonrası eğitim programlarına katıldım. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde fizyoterapist olarak görevime devam ediyorum. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Fizyoloji (Tıp Programı) Anabilim Dalında, “Miadında ve Normal Doğum Ağırlığında Doğan Çocuklarla Prematüre Çocukların Güney Kaliforniya Duyu Entegrasyonu Testleriyle Değerlendirilmesi” konusunda hazırladığım tezle yüksek lisansımı 2001 yılında tamamladım. 2002 yılı güz döneminde Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Tıp fizyoloji) Doktora Programına başladım.