

T.C.  
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI ve EĞİTİM HASTANESİ BAŐTABİPLİĐI  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**IŞIK KISITLAMASI YAPILMIŞ KOBAYLARIN MERKEZİ SİNİR  
SİSTEMLERİNDEKİ PLASTİSİTEYE BAĞLI DEĞİŞİMLERİN  
ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**Kerem DÜNDAR**  
Tbp.Kd.Ütđm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün  
Biyofizik Programı  
için öngördüğü  
**DOKTORA TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

Ankara  
2012

GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne:

"Işık kısıtlaması yapılmış kobayların merkezi sinir sistemlerindeki plastisiteye bağlı değişimlerin elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesi" konulu bu çalışma jürimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı'nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Tbp.Alb. Cüneyt GÖKSOY  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



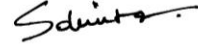
Üye : Prof.Tbp.Alb. Zeki ODABAŞI  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Üye : Prof.Dz.Müh.Alb. Osman EROĞUL  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Üye : Doç.Tbp.Alb. Serdar DEMİRTAŞ  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi



Üye : Doç.Dr. Süha YAĞCIOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi



ONAY:

Kerem DÜNDAR'ın 15 Haziran 2012 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

  
Ufuk DEMİRKILIÇ  
Profesör Tabip Tuğgeneral  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

T.C.  
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI ve EĞİTİM HASTANESİ BAŐTABİPLİĐI  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**İŐIK KISITLAMASI YAPILMIŞ KOBAYLARIN MERKEZİ SİNİR  
SİSTEMLERİNDEKİ PLASTİSİTEYE BAĞLI DEĞİŞİMLERİN  
ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**Kerem DÜNDAR**  
Tbp.Kd.Ütđm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün  
Biyofizik Programı  
için öngördüğü  
**DOKTORA TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI  
Cüneyt GÖKSOY  
Prof.Tbp.Kd.Alb.

Ankara  
2012

Bilinçli olarak boş bırakılmıştır. (Onay Sayfası İçin)

## TEŞEKKÜR

Bu tez alıőması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kurulu'nun 03 Mayıs 2011 gün ve 202 sayılı oturumunda alınan karar gereğince Biyofizik Anabilim Dalı Baőkanlıėında yapılmıştır.

Bu alıőmada 'Işık kısıtlaması yapılmış kobayların merkezi sinir sistemlerindeki plastisiteye bağlı değişimlerin elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesi' hedeflenmiştir.

Çalıőmalarım süresince hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Baőkanı Prof.Tbp.Kd.Alb. Cüneyt GÖKSOY'a, doktora eğitimimin tüm aőamalarında bana her konuda yardımcı olan GATA Biyofizik Anabilim Dalı ğretim yeleri Doç.Tbp.Kd.Alb. Serdar DEMİRTAŞ'a ve Yrd.Doç.Tbp.Yb. Kahraman ATEŐ'e, klinik elektrofizyoloji pratiğime katkılarından dolayı başta Nöroloji Anabilim Dalı Baőkanı Prof.Tbp.Kd.Alb Zeki ODABAŞI olmak üzere tüm hekimlerine, tez izleme komitesi yesi Biyomedikal Mühendislik Anabilim Dalı Baőkanı Prof.Müh.Kd.Alb Osman EROğUL'a, doktora çalıőmalarım boyunca göstermiş oldukları sabır ve özveriden dolayı sevgili kızım Asya DÜNDAR ve eőim Aslı DÜNDAR'a teşekkür ederim.

Kerem DÜNDAR  
Tbp.Kd.tėm.

## ÖZET

### **Işık Kısıtlaması Yapılmış Kobayların Merkezi Sinir Sistemlerindeki Plastisiteye Bağlı Değişimlerin Elektrofizyolojik Yöntemlerle İncelenmesi**

Bu tez çalışmasında, sinaptogenezis açısından kritik zamanda bulunan takriben 30 günlük kobaylar, karanlık ortamda bırakılarak görsel ve işitsel sistemde ortaya çıkabilecek değişimler elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak gözlemlendi. Bu amaçla; 14 kobay stereotaksik cerrahi yöntemler kullanılarak kronik preparat haline getirilip, görsel ve işitsel sisteme ait uyarılmış potansiyelleri kaydedildi. Bu ilk gün kayıtlarının ardında 7 kobaydan oluşan deney grubu, 30 gün karanlık ortamda bırakıldı. Karanlık sürecin sonu olan 31. günde tüm potansiyeller tekrar kaydedildi. 35., 41., 56. ve 150. günlerde kayıtlar tekrarlandı. Karanlık sürecin sonunda görsel uyarılmış potansiyelin (VEP: Visual evoked potential) P200 dalgasında bir değişim gözlemlense de, bu değişim tekrarlayan ölçümlerde kayboldu. Erken işitsel potansiyel olan işitsel beyin sapı yanıtlarında bir fark gözlenmezken, orta latanslı işitsel potansiyellerin (MLR: Middle latency response) genelinde, ortalama 10  $\mu$ V'luk, istatistiksel olarak anlamlı ve kalıcı bir genlik artışı gözlemlendi. Duyu içi ve duyu dışı etkileşimlerin göstergesi olan potansiyeller de hesaplanmış olmasına karşın, belirgin bir değişim gözlemlenmedi.

VEP'te ortaya çıkan geçici değişiklik, karanlığın etkisi ile oluşan bir algı farkı olarak değerlendirildi. MLR'de ortaya çıkan kalıcı genlik büyümesi ise uzun dönem uyarılabilirlik ve nöral büyüme faktörlerinin rol aldığı plastik değişimlerin sonucu ortaya çıkan sinaptik dansite ve aktivite artışının elektrofizyolojik yansıması olarak yorumlandı.

**Anahtar Kelimeler : Işık Kısıtlaması**

**Elektrofizyoloji**

**Plastisite**

**Kobay**

**Yazar Adı : Tbp.Kd.Ütğm. Kerem DÜNDAR**

**Danışman : Prof.Tbp.Kd.Alb. Cüneyt GÖKSOY**

## SUMMARY

### **An Electrophysiological Study: Plasticity Dependent Changes in Guinea Pig's Central Nervous System Caused by Light Deprivation.**

In this study, guinea pigs which are about 30 days old and in critical period for synaptogenesis were left in pitch-black environment and possible changes in visual and auditory system were studied by using electrophysiological methods. For this purpose, 14 guinea pigs were prepared as chronic preparations by using stereotaxic surgical techniques. Beginning visual and auditory evoked potentials were recorded prior to light deprivation. After this first day recordings, the experimental group of 7 guinea pigs, was left in a pitch-black environment for 30 days. At the end of dark period, which is 31<sup>st</sup> day, all recordings were repeated. In 35<sup>th</sup>, 41<sup>st</sup>, 56<sup>th</sup> and 150<sup>th</sup> days, all recordings were repeated again. Some changes were observed in visual evoked potential's (VEP) P200 wave in 31<sup>st</sup> day recordings, these changes disappeared in repeating recordings. No changes were observed in auditory brain stem responses. After light deprivation, a statistically significant increase of amplitude, approximately 10  $\mu$ V, was observed in the middle latency responses (MLR). The potentials of intra- and inter-sensory interactions were also calculated but no significant changes were observed.

Temporary changes in VEP waves were considered as perceptual differences due to light deprivation. The permanent increase in the amplitude of MLR waves was considered as the electrophysiological sign of synaptic density and synaptic activity increase which is the result of plasticity dependent changes induced by long term potentiation and neural growth factors.

**Keywords** : **Light Deprivation**  
**Electrophysiology**  
**Plasticity**  
**Guinea Pig**

**Author** : **Kerem DÜNDAR, M.D.**

**Counsellor** : **Prof. Cüneyt GÖKSOY, M.D., Ph.D.**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
GİRİŞ .....	1
1.1. Çalışmanın Amaç ve Kapsamı .....	6
GENEL BİLGİLER .....	8
2.1. Merkezi Sinir Sisteminin Genel Özellikleri .....	8
2.2. Duyusal Sistemler .....	13
2.2.1. İşitsel Sistem .....	13
2.2.2. Görsel Sistem .....	14
2.3. Plastisite .....	15
2.4. Görüntüleme Yöntemleri .....	19
2.4.1. Pozitron Emisyon Tomografi .....	19
2.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans .....	20
2.4.3. Magneto Ensefalografi .....	20
2.5. Elektrofizyolojik Yöntemler .....	20
2.5.1. Elektrofizyolojik Yöntemlerin Genel Özellikleri .....	21
2.5.2. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller .....	22
2.5.3. Görsel Uyarılmış Potansiyeller .....	23
2.5.4. Duyu İçi Etkileşim .....	25
2.5.5. Duyular Arası Etkileşim .....	27
GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Deney Hayvanının Belirlenmesi .....	29
3.2. Stereotaksik Ameliyatlar .....	30
3.3. Karanlık Ortamın Hazırlanması ve Kobayların Bakımı .....	36
3.4. Kayıt Düzenneği .....	40
3.4.1. Uyarılmış Potansiyellerin Kayıt Edilmesi .....	41
3.4.2. Uyarıların Oluşturulması .....	42
3.5. Kobayın Kısıtlanması .....	43
3.6. Kaydedilen Uyarılmış Potansiyeller ve Kayıt Periyotları .....	44
3.7. Kayıt Parametreleri .....	46
3.8. Duyu İçi ve Duyular Arası Etkileşimlerin Hesaplanması .....	48
3.8.1. Duyu İçi Etkileşimler .....	48
3.8.2. Duyular Arası Etkileşimler .....	48
3.9. İstatistiksel Analiz .....	48
BULGULAR .....	49
4.1. Kayıt Planlaması .....	49
4.2. Kaydedilen Potansiyeller .....	50
4.2.1 ABR .....	51
4.2.2 MLR .....	54
4.2.3 VEP .....	57
4.3. Potansiyeller Üzerinde Yapılan Değerlendirmeler .....	60

4.3.1. Latans Değerlendirmesi .....	60
4.3.2. Genlik Değerlendirmesi .....	62
4.4. İstatistiksel Değerlendirmeler .....	67
TARTIŞMA .....	70
5.1. Görsel Sisteme Ait Sonuçlar .....	75
5.2. İşitsel Sisteme Ait Sonuçlar .....	78
5.2.1. ABR .....	78
5.2.2. MLR .....	79
5.3. Duyu İçi Etkileşimlere Ait Sonuçlar .....	82
5.3.1. BoDP .....	82
5.3.2. ABR BDP .....	82
5.3.3. MLR BDP .....	82
5.4. Duyular Arası Etkileşime Ait Sonuçlar .....	83
SONUç VE ÖNERİLER .....	84
KAYNAKLAR .....	86

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

ABR	: Kısa Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (Auditory Brain-Stem Response)
AEP	: İşitsel Uyarılmış Potansiyel (Auditory Evoked Potential)
AVint	: Görme İşitme Arası Etkileşim (Audio Visual Interaction)
B	: Bregma Noktası
Bin	: Binoküler
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nöronal Büyüme Faktörü (Brain Derived Neurotrophic Factor)
BDP	: Binaural Fark Potansiyeli (Binaural Difference Potential)
BoDP	: Binoküler Fark Potansiyeli (Binocular Difference Potential)
DTI	: Diffusion Tensor Imaging
EEG	: Elektroensefalografi
EP	: Uyarılmış Potansiyel (Evoked Potential)
EPSP	: Eksite Edici Post-Sinaptik Potansiyel (Excitatory Postsynaptic Potential)
fMRI	: Fonksiyonel Magnetik Resonans Görüntüleme (Functional Magnetic Resonance Imaging)
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
IPSP	: İnhibe Edici Post Sinaptik Potansiyel (Inhibitory Postsynaptic Potential)
ISI	: Uyarılar Arası Zamanlama (Inter Stimulus Interval)
L	: Lambda Noktası
LED	: Light Emitting Diode
LGN	: Lateral Genikulat Nükleus
LLR	: Uzun Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (Long Latency Response)

LTP	: Uzun Dönem Uyarılabilirlik (Long Term Potentiation)
mCd	: Mili Kandela
MEG	: Magneto Ensefalografi (Magnetoencephalography)
mg	: Miligram
Mg <sup>+2</sup>	: Magnezyum İyonu
MLR	: Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (Middle Latency Response)
MonL	: Sol Monoküler
MonR	: Sağ Monoküler
ms	: Milisaniye
Na <sup>+</sup>	: Sodyum İyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi (Positron Emission Tomography)
SE	: Standart Hata (Standart Error)
SI	: Örnekleme Aralığı (Sampling Interval)
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel (Visual Evoked Potential)
µs	: Mikro Saniye
µV	: Mikro Volt

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Sinir sisteminin genel işleyişini temsil eden blok diyagram.	... 9
2.2. Nöronların ortak yapıları.	... 10
2.3. Standart bir sinapsın genel yapısı.	... 11
2.4. İşitsel yolaklar.	... 14
2.5. Görsel yolaklar.	... 15
2.6. İnsanın tüm işitsel potansiyellerin logaritmik skalada gösterimi.	... 23
2.7. İnsandan kaydedilen patern VEP.	... 24
2.8. İnsandan kaydedilen flaş VEP.	... 25
2.9. Kobayın ABR potansiyellerine ait BDP'nin hesaplanması.	... 26
2.10. Kobay VEP'lerine ait BoDP'nin hesaplanması.	... 27
2.11. Kobayda duyarlar arası etkileşimlerden biri olan görme işitme arası etkileşimin (AVint) hesaplanması.	... 28
3.1. Ameliyat bilgilerinin işlendiği örnek boş form.	... 31
3.2. Stereotaksik çerçeveye sabitlenerek skalp kesisi yapılmış ve kanama kontrolü sağlanmış kobay.	... 32
3.3. Ameliyat formuna işaretlenen elektrot yerleri.	... 33
3.4. A: Elektrot yerlerinin belirlenip delinmesi. B: Epidural elektrotların takılması. C: Tüm elektrotların belirlenen yerler takılmış hali. D: İlk kat soğuk akriliğin uygulanması.	... 34
3.5. A: Konnektörün elektrotlarla irtibatlanması. B: İkinci kat soğuk akriliğin uygulanarak konnektörün kafatasına sabitlenmiş hali. C: Ameliyat tamamlanmadan önce kobayı tanımlayan numaranın işlenmesi.	... 35
3.6. Kronik preparat haline getirilmiş kobaylar.	... 36
3.7. Kurulan karanlık odanın şematik gösterimi.	... 37
3.8. A: Ön odanın giriş kapısından görünüşü. B: Ön odanın içeriden görünüşü. C: Kobay havuzu, kapağı açık halde.	... 38
3.9. A:Kobaylar ve karanlık süresince yaşayacakları havuz. B:Kobay havuzunun havalandırma esnasında, kapağının kapatılmış hali. C:Olası ışık sızıntılarını tespit etmek için gece görüş cihazı ile odanın kontrolü.	... 39
3.10. Kayıt alma işleminde kullanılan, C++ ortamında yazılan programın arayüzü.	... 40

- 3.11. Kayıt sisteminin blok diyagramı: A: Görsel ve işitsel uyarı kaynağı ... 41  
B: Head-box C: Glonner ampifikatör iç ünite D: Amplifikatör dış ünite ve kontrol bilgisayarı E: Data toplama kartının olduğu ana kayıt bilgisayarı F: Görsel uyarıyı oluşturan sabit akım kaynakları G: İzole odanın gözlemlendiği kamera monitör sistemi.
- 3.12. Kobayın kayıt sistemine bağlı hali. A: İşitsel uyarı oluşturan insert ... 43  
tip kulaklık. B: Görsel uyarı oluşturan konik reflektörler. C: Kayıt düzeneğinin giriş noktası olan head-box.
- 3.13. Kobay restrainera bağlı halde. A: Uyanık halde kayıt alınmasını ... 44  
sağlayan restrainer. B: Stereotaksik ameliyat sırasında kafatasına soğuk akrilik ile sabitlenen soket.
- 3.14. Kayıtların zaman tablosu. ... 45
- 4.1. Kayıtlar için yerleştirilen elektrotların hangi kanallara karşılık ... 50  
geldiğinin gösterildiği ameliyat formu.
- 4.2. Kobaylara ait binaural ABR potansiyellerinin ortalamaları. ... 52
- 4.3. Kobay ABR'si kullanılarak hesaplanan BDP potansiyellerinin ... 53  
ortalamaları.
- 4.4. Kobaydan elde edilen binaural MLR potansiyellerinin ortalamaları. ... 55
- 4.5. Kobay MLR'si kullanılarak hesaplanan BDP'lerin ortalamaları. ... 56
- 4.6. Kobaydan kaydedilen Binoküler VEP'lerin ortalamaları. ... 58
- 4.7. Kobay VEP'ye ait BoDP'lerin ortalamaları. ... 59
- 4.8. Deney grubunun EP'lerinden seçilen dalgalarda günlere göre ... 65  
genlik değişimleri.
- 4.9. Kontrol grubunun EP'lerinden seçilen dalgalarda günlere göre ... 66  
genlik değişimleri.
- 4.10. Deney ve kontrol grubunun genlik değişimleri arasındaki farklar . ... 69

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
4.1. Kaydedilen uyarılmış potansiyellerden seçilen dalgaların ... 61 zirvelerine ait latans değerleri.	61
4.2. Deney ve kontrol grubunda ABR P3 dalgasının günlere göre ... 62 genlik değerleri.	62
4.3. Deney ve kontrol grubunda günlere göre MLR A-B ve MLR B-C ... 63 tepeden tepeye genlik değerleri.	63
4.4. Deney ve kontrol grubunda VEP P200 dalgasının günlere göre ... 64 genlik değerleri.	64
4.5. Deney ve kontrol grubuna ait seçilmiş potansiyellerin genlik ... 68 farkları.	68

## 1. GİRİŞ

Canlıların, ortaya çıkışından bugüne kadar en büyük problemlerinin, değişen koşullara uyum sağlamak olduğu açıktır. Bu nedenle canlılık üzerine yürütülen fikirlerin tümü, öncelikli olarak “O halde nasıl hayatta kaldı?” sorusuna cevap vermek zorunda kalmıştır. Canlıların kökenini açıklamayı amaçlayan hipotezlerin, hayatta kalmak için uyum sağlama konusuna açıklama getiren kısımları, biraz da gizemli kalmış, sürekli ilgi çekmiştir. Zamanla fark edildiği üzere, canlılığın her aşamasında, bu ihtiyacı karşılayacak birtakım oluşumlar, canlının çevresine uyum sağlamasına ve bu sayede hayatta kalmasına olanak sağlamıştır. Biyolojinin bu zor ama cevaplanması kaçınılmaz sorusu, geçmişten günümüze çok farklı bilim dallarından bir çok araştırmacının temel motivasyon kaynağı olmuştur. Bugün artık birçok yönden anlaşılabilir olmaktan çıkıp, bilimsel tanımlamalara kavuşan bu yapı hakkında halen, bilinenler bilmeyenlere oranla oldukça küçük gibi durmaktadır. Tek hücreli canlılarda bile basit örneklerine rastlanılan bu yapının, gelişmiş canlılardaki karşılığı sinir sistemidir (5, 39).

Sinir sisteminden bahsedildiğinde, anatomik yaklaşımla merkezi ve periferik sinir sistemi ayrımı akla gelmektedir. Periferik sinir sistemi, merkezi etkileri vücuda ileten ve tüm vücuttan geri bildirimler alarak merkezi sinir sistemini bilgilendiren bir aracı gibidir. Merkezi sinir sistemi ise tüm bu bilgiyi alan, işleyen, yorumlayan, depolayan, karar veren ve uygulatan bir kontrol merkezidir. Tüm bu işlemleri, bugünün teknolojisiyle kıyaslandığında bile, halen çok hızlı ve hatasız yapabilmektedir. Bununla beraber özellikle beyin, doğumdan itibaren ihtiyaçları doğrultusunda gerekli fonksiyonları kazanır ve geliştirir. Bu özellikleri sayesinde merkezi sinir sistemi her dönem araştırmacıların ilgisini üzerinde tutabilmektedir (3, 90, 102).

İlk canlıdan günümüze gelişerek gelmiş, her aşamada farklı yeteneklerle bezenmiş sinir sisteminin, nasıl çalıştığını anlamak, bu yapıya her yönüyle hakim olmak, gerekli yerlerde müdahalelerde bulunup, yeteneklerini bir adım öteye taşımak ve bu bilgiyi insanlığın hizmetine sunmak, bu alanda çalışan bilim insanlarının, geçmişten günümüze hayali olmuştur. Bu amaçlar doğrultusunda yürütülen çalışmalar, bilimsel ve teknolojik gelişmeler ışığında tüm hızıyla sürmektedir (18, 130, 133).

Merkezi sinir sistemine olan ilgi, milattan öncesine kadar gitmektedir. Öncelikle duyuların, düşüncelerin, algının varlığı ortaya konmuş ve bunlardan sorumlu olabilecek merkezlerin varlığı sorgulanmıştır. Hipokrat'ın duygu durum ile ilgili bozuklukların beyinden kaynaklandığını söylemesi, Mısırlılara ait kafatasları üzerinde bulunan delikler, sinir sistemini anlamaya ve müdahale etmeye yönelik çabaların ilk göstergesidir. Ancak XV. yüzyıldaki gelişmelere kadar beynin gerekliliği, anlamı, yeterince anlaşılammış, kanı soğutmakla görevli olduğu düşünülmüş ve birçok fonksiyonunun kaynağı olarak, kalp kabul edilmiştir. O dönemde başlayan anatomi çalışmaları sayesinde, beynin morfolojisi ayrıntılı olarak incelenmiş ve resmedilmiştir. Anatomi çalışmalarında yapısal olarak incelenmiş olan organların, fonksiyonlarının anlaşılması için ise XVII. yüzyılın fizyoloji bilgisine ihtiyaç duyulmuştur. Yıllardır gözlemsel olarak değerlendirilen organlar için, artık temel yapı ve fonksiyona ilişkin analitik bilgiler oluşmaya başlamıştır. Bu dönemde, duyularla ilgili çalışmalar da oldukça ilerlemiştir. Beyinle ilgili bağlantısı net olarak kurulamasa da, duyu organları ve yetenekleri konusunda ayrıntılı araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Ancak birçok sistem hakkında elde edilen bu bilgiler ışığında, organ-fonksiyon ilişkisi tanımlanabilirken, beyin bu aydınlanmadan henüz anlamlı bir fayda sağlayamamıştır. Beynin fonksiyonlarının küçümsenmesine devam edilmiş, birçok fonksiyonundan başka organlar sorumlu tutulmuştur. Yani çok uzun bir süre beyin, fonksiyonları aracılığıyla birçok sorunun kaynağı olmuş, ancak karmaşık yapısı ile hak ettiği ilgiyi görmeden vücudun tepesinde anlaşılacağı, kendini anlayacağı, günü beklemiştir (90).

XIX. yüzyıl bilim insanları, sinir sistemi üzerinde çeşitli uyarılma ve iletim çalışmalarında bulunmuşlar ve sinir sisteminin asli görevinin (özellikle periferik sinir sisteminin) iletimden ibaret olduğu kanısına varmışlardır. Bu şekilde başlayan deneysel sinir sistemi çalışmalarının ardından, beyinde oluşan lezyonlar sonucunda davranışlarda meydana gelen değişimler gözlemlenmiş ve sinir sisteminin kontrol fonksiyonu da idrak edilmeye başlanmıştır. Farklı beyin bölümlerinde, çeşitli sebeplerle oluşan yaralanmaların değişik fonksiyon kayıplarına neden olduğu tespit edilmiştir. Bu durum araştırmacıların algısını değiştirmiş, fonksiyonların farklı bölgelere has olması fikrini gündeme getirmiştir. Sağlam gözlere sahip bir kişinin, beyin hasarına bağlı görme kaybı yaşayabilmesi, duyuların da beyinle ilişkisine dikkat çekmiştir. Lezyonların yeri kadar genişliğinin de önemli olduğunun tespiti, beynin

birçok değişik fonksiyona sahip olduğunu ve bunların beynin farklı bölgelerinin birer ürünü olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalar Broca ile sistematik bir şekilde derlenmiş, beyin kabuğu (korteks) fonksiyonel olarak bölümlerine ayrılmıştır. XIX. yüzyılın ortalarına gelindiğinde, araştırmacılar arasında popüleriği artan bir konu olan sinir sistemi çalışmalarında, elektriksel uyarım gündeme gelmiştir. Beynin fonksiyonel haritalamasını yapmak için kullanılan elektriksel uyarılar denenmeye başlanmıştır. Geçmişte lezyonlarla yapılan çalışmalar doğrulanmış, korteksin fonksiyonel haritası güncellenmiştir (19, 66).

XIX. yüzyılın sonlarına gelindiğinde “Beynin içinde neler oluyor? Beyinden ne tür bilgiler elde edilebilir?” soruları gündeme gelmiş ve ilk kez 1875 yılında Richard Caton beyinde süregiden bir elektriksel aktivite olduğunu ve farklı uyarılar karşısında, bu aktivitede birtakım değişimler olduğunu göstermiştir (1, 8). O dönemde bilime bakış ve getirdiği kısıtlamalar nedeniyle, Caton’un bulguları 50 yıl kadar su yüzüne çıkmamıştır. Ancak 1929 yılında Hans Berger, söz konusu süregiden aktiviteyi kaydedebilmiş ve Elektroensefalografi (EEG) olarak adlandırmıştır (122). 1939’da Pauline Davis, ilk kez ses uyarısına karşı oluşan yanıtı kaydetmiştir. Bunun EEG’den ayrılması için averaj yönteminin kullanılması ise 1958’de başarılmıştır. Kaydedilen bu potansiyellere uyarılmış potansiyel (EP: Evoked potential) adı verilmiştir. Bu sayede duyuların uyarana karşı oluşturduğu cevap net olarak gözlenebilmiş, çok farklı alanlarda klinik uygulama ve araştırma amacıyla kullanılmıştır (111).

XX. yüzyıla ait bu gelişmeler henüz yeni bir bilim sahası olan sinir sistemi alanındaki çalışmalara anlamlı katkılar sağlamıştır. Devam eden dönemde, dokuların elektriksel özelliklerini kullanarak onların uyarılmasını ve onlarda oluşan elektriksel aktivitelerin gözlemlenip, kaydedilmesini mümkün kılan elektrofizyoloji, bir bilim alanı olarak ortaya çıkmıştır. Elektrofizyolojinin katkısı ile tanı ve takip yönünden bir üst basamağa çıkan sinir sistemi çalışmaları, farklı alanlardaki teknolojik gelişmeler sayesinde birçok bilim alanının bünyesinde önemli bir araştırma konusu olmuştur (90).

Farklı bilim alanları, sinir sistemini kendi penceresinden değerlendirmiş ve çok zengin bir literatür oluşturmuşlardır. Çalışmalar sürdükçe, araştırmacıların diğer alanların desteğini alma ihtiyacı artmış, sinir sistemi çalışmalarında da multidisipliner yaklaşımlar görülmeye başlanmıştır. Beyin hakkında yürütölen fikirler, sadece

biyofiziksel, fizyolojik, patolojik, farmakolojik olarak değil de, bir bütün olarak düşünülünce daha anlamlı sonuçlar elde edilmiş ve sinirbilim bugünkü modern yüzüne kavuşmuştur (19, 28, 49, 51, 55, 66).

Birçok bilimin ortak bir ürünü olan sinirbilim literatürüne, çok farklı alanlardan katkı olabilmektedir. Sinirbilim bugünkü haliyle, sinir sisteminde fizyolojik veya patolojik olarak ortaya çıkan durumların detaylarını aydınlatma ve olası problemleri çözümlenmek için gerekli yetenekleri kazanma idealinde olan bir üst bilimdir. Bugün gelinen noktada beynin işlevlerinin çoğunluğu belirlenmiş gibi görünse de, beyne ait birçok fonksiyon halen açıklanmayı beklemektedir.

Metaforik olarak çok gelişmiş bir bilgisayar gibi de tanımlanabilen beynin, bilgisayardan farkları da oldukça fazladır. Beynin birçok karmaşık işlem yürütebildiği bir gerçektir. Bu açılarından günümüz bilgisayar teknolojisi için hala çok iyi bir model olarak algılanmaktadır. Yüz tanıma sistemleri gibi birçok alanda performansına erişmek için yetenekleri taklit edilmeye çalışılmaktadır (28, 63, 84). Ancak bugün hala bilgisayarlarla taklit edilmesi yakın zamanda çok da mümkün görünmeyen farklı özellikleri de ortaya konmuştur. Beyin farklı durumlar karşısında nasıl davranacağını bilmese bile öğrenip, yeni duruma adapte olabilir. Bu yeni durum için birtakım düzenlemeler yapabilir, eski yapısal formunu yeni durumlar için düzenleyebilir. Bu yönüyle beyin hücreleri, aynı fonksiyonu ömrü boyunca yapmaya programlanmış diğer tüm vücut hücrelerinden ayrılmaktadır (37). Bunu da bilgisayar terminolojisi ile açıklamak gerekirse, beyin donanımını ve yazılımını ihtiyaçları doğrultusunda geliştirip, değiştirebilmektedir. Bu özelliğinin sınırları hakkında fikir yürütmek bile hala en ilginç araştırma alanları içerisinde yer almaktadır.

Sinir sisteminin fonksiyonel ve yapısal olarak yeniden düzenlenebilir olması yeteneğine plastisite adı verilmiştir (6, 31, 101). 1970'lerin başından günümüze kadar yapılan pek çok çalışma ile beynin plastisite süreçleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla çalışmalarda, moleküler düzeydeki mekanizmalardan, fonksiyonlara yansıyan değişimlere kadar pek çok farklı yaklaşım kullanılmıştır (96). Başlarda bu esneklik sadece doğum öncesi döneme ait organogenezin bir parçası gibi görülse de, plastik süreçlerin doğumdan hemen sonra kaybedilmediği anlaşılmış ve yıllarca çoğalmadığı düşünülen sinir hücrelerinin aslında beynin bazı bölgelerinde çoğalmaya devam ettiği

keşfedilmiştir (133). Bugün yaygın olarak kabul edilen görüş, plastisite yeteneğinin, belli kısıtlamalar çerçevesinde tüm hayata yayıldığı şeklindedir (10).

Sonuç olarak, herhangi bir işlev için “beyin yapamaz” demek oldukça zorlaşmıştır. Bu üstün özelliğin, nasıl daha etkin kullanılabileceğini sorgulayan çalışmalar sürekli artmaktadır. Canlıya ait tüm sistemlerin yöneticisi konumundaki beyin gücünün sınırı ve yapabilecekleri, aslında canlının sınırları ve yapabilecekleri anlamına da gelmektedir. Bu bakış açısıyla, plastisite alanında yapılmış ve yapılacak çalışmaların, canlılığı çok yönlü olarak etkileyeceği düşünülmektedir. Yaşamın her anında karşılaşılan pek çok soruna çözüm olarak plastisite gösterilmektedir (80).

Plastisite konusundaki çalışmaların sonucunda, elde edilecek bulgulardan beklentilerin oldukça yüksek olması, teknolojinin hız kesmeden bu alana katkı sağlamasının önemli bir sebebidir. Merkezi sinir sistemini incelemeye yönelik yöntemlerin kullanım amacı, temelde morfolojik ve fonksiyonel bilgi edinmektir. Bu amaçla kullanıma giren pek çok yeni görüntüleme yöntemi, büyük beklentilerle sinirbilim çalışmalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Her görüntüleme yöntemi, kendine has üstünlükleri ile plastisite çalışmalarında da varlığını göstermiş ama henüz hiçbiri yalnız başına yeterli olamamıştır. Örneğin, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme başta olmak üzere kullanılan güncel yöntemler sayesinde bugün morfolojik görüntü elde etmede oldukça iyi durumda olan sinirbilim çalışmaları, fonksiyonel bilgi elde etmede halen istenilen düzeyde hassasiyete erişememiştir. Bu maksatla fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI: Functional magnetic resonance imaging), pozitron emisyon tomografi (PET: Positron emission tomography) gibi aktif olan hücrelerin tükettiği maddeleri ölçerek fonksiyonel bilgi vermeyi hedefleyen tetkikler, zamansal çözünürlükleri bakımından henüz istenilen düzeyde değildir (12, 62, 65).

Bugün gelinen noktada elektrofizyolojik yöntemler, fonksiyonel bilgi içeren yöntemler arasında, zamansal çözünürlük açısından halen ilk sırada yer almaktadır. Bu üstünlük, elektrofizyolojik yöntemlerin doğal bir sonucudur, çünkü beyinde ortaya çıkan her değişimin ilk yansıması elektrikseldir. Elektrofizyolojik yöntemler sayesinde de, beyinde ortaya çıkan her değişime eşlik eden elektrikselleşme aktivite, eşzamanlı olarak bir sinyal halinde kaydedilebilmektedir. Bunun yanında, elektrofizyolojik yöntemlerin düşük maliyetli olması ve etik açıdan hiç zarar vermeden uygulanabilir

olması da ilave avantajlarıdır. Bahsedilen üstünlükleri de düşünülürken elektrofizyoloji, henüz plastisite çalışmaları içerisinde hak ettiği oranda yer almamaktadır.

### 1.1. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Bu çalışma kapsamında, plastisite ve elektrofizyoloji birlikteliği açısından yeni bir bakış açısı oluşturulması planlanmıştır. Belirlenen deney hayvanında, sinir sistemine etki edebilecek ani bir değişim ile plastik mekanizmaların tetikleneceği bir süreç başlatmak hedeflenmiştir. Söz konusu durumun ortaya çıkaracağı olası değişimlerin tespitinde, EP'lerin kullanılabilmesi öngörülmüştür. Tespit edilebilecek bu değişimlerin, plastisitenin ürünü olup olmadığına ise kalıcılıklarına bakılarak karar verilecektir.

Bu amaçlara ulaşmak için oluşturulacak ani değişiklik, karanlık (ışık uyarısı mahrumiyeti) olarak tespit edilmiştir. Karanlık ortamın yaratacağı değişimler, çalışmanın başından sonuna kadar, uyarılmış potansiyeller ile takip edilecektir. Gerek karanlıkta bakımının kolaylığı, gerekse uyanık halde kayıt alınabilmesi nedeniyle bu çalışmada deney hayvanı olarak kobay (guinea pig) tercih edilmiştir. Kobaylardan kaydedilecek tüm uyarılmış potansiyellerin ilk gün kayıtları alınıp, sonra deney grubunun karanlığa bırakılması planlandı. Literatürden edinilen bilgiler doğrultusunda, plastisite için yeterli süre olan 30 gün beklenip, sonra akut dönem değişimlerin gözlenmesi hedeflendi (42). Değişimlerin hem mahrum kalınan uyarı olan ışığın etkilediği görsel sistemde, hem de bilgi değeri artmış ama mahrum kalınan uyarıdan bağımsız olan işitsel sistemde aranması planlandı.

Sonuç olarak bu çalışma ile;

1-Bir duyuya özel olan uyarıdan belirli bir süre mahrum kalmak, o duyunun nöronal yapısında, elektrofizyolojik bulgu olarak gözlenebilecek birtakım plastik değişikliklere sebep olacak mı (Görsel Sistem)?

2- Aynı uyarı mahrumiyeti, farklı bir duyu sistemi için bir değişikliğe sebep olacak mı (İşitsel Sistem)?

3- Bu durum, duyu içi etkileşimlerde de birtakım değişimlere sebep olacak mı?

4- Bu iki duyu arasında etkileşimler, bu durumdan etkilenecek mi?

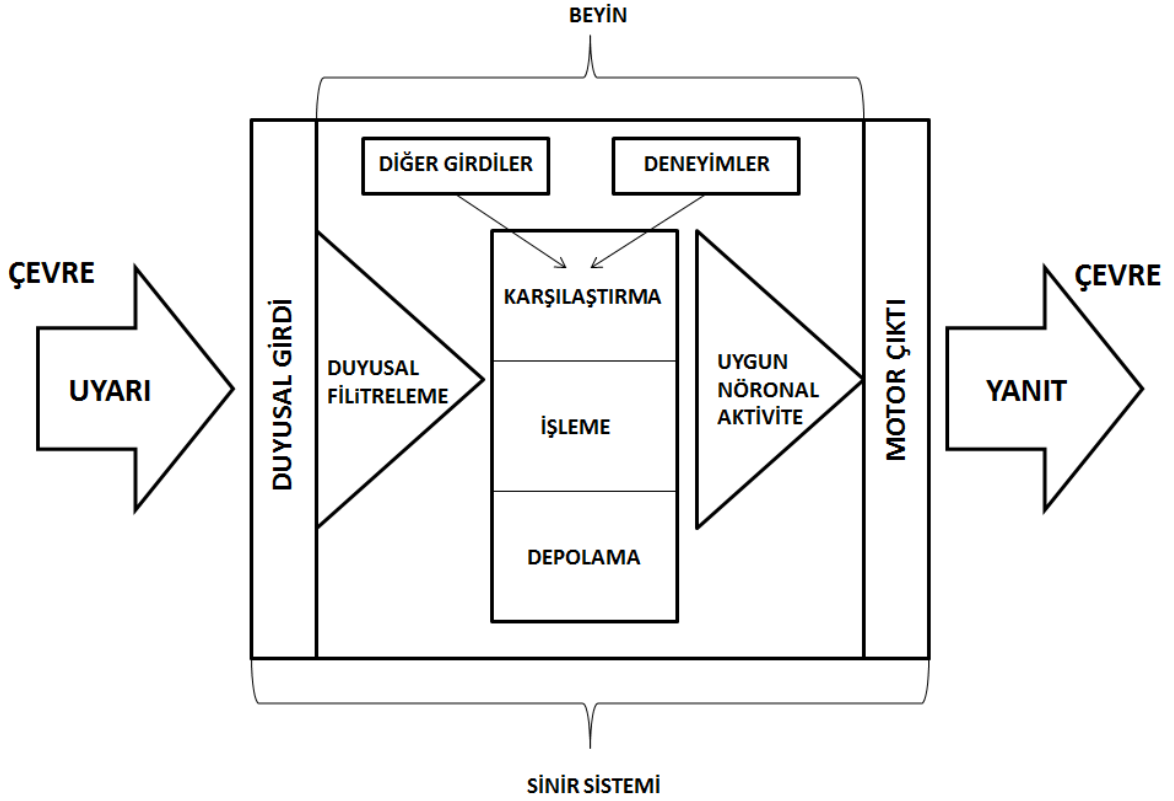
5- Bu olası değişimler akut dönemde tespit edilirse, bunlara plastisite diyebilmek için uzun dönemde de kalıcı olacak mı?

Sorularının cevapların aranması planlanmıştır. Çalışmanın gereç ve yöntemleri belirlenirken de bu soruların cevaplarına ulaşmak hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

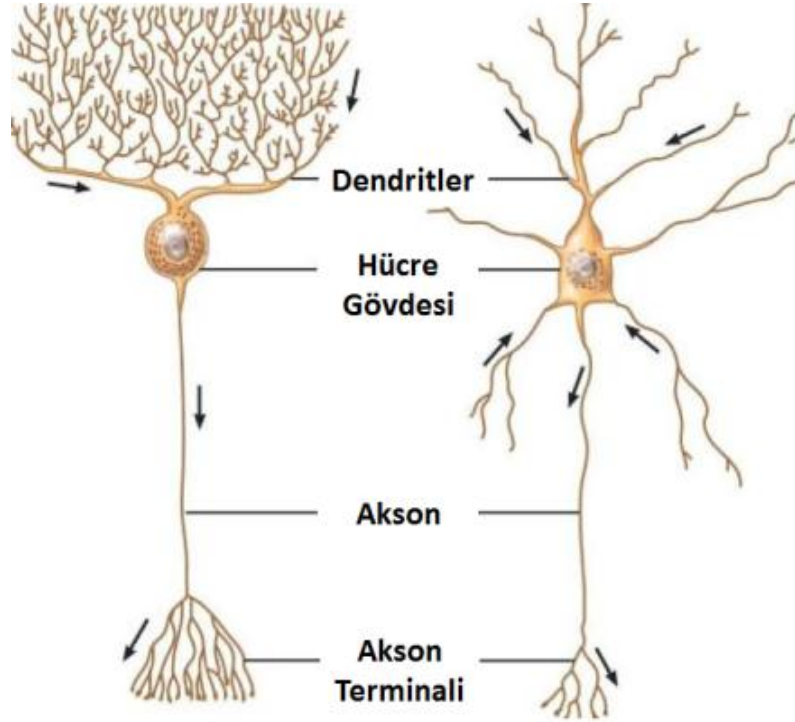
### 2.1. Merkez Sinir Sisteminin Genel Özellikleri

Merkezi sinir sistemi, beyin ve medulla spinalisten oluşur. Basit reflekslerden de sorumlu olan medulla spinalisin asıl görevi, beyin ile periferik sinir sistemi arasında aktarımı sağlamaktır ve burası merkezi sinir sisteminde plastisite yeteneği en az olan kısımdır (7, 40). Beyin ise çevresel bilgiyi farklı duyu organlarından alan, işleyen, karşılaştıran, yorumlayan, depolayan esas bölümdür. Bu özellikleri sayesinde içinde bulunduğu durumlar için yanıtlar oluşturup, dış dünya ile entegrasyonu sağlar. İnsan beyinde, takriben 100 milyar sinir hücresi olduğu düşünülmektedir. Ancak, hücre sayısı ve buna bağlı ağırlık, her zaman daha gelişmiş bir beynin göstergesi olmamaktadır. İnsandan daha ağır beyne sahip canlılar da vardır. Fonksiyonun ortaya çıkmasında esas önemli olan, hücreler arasında kurulan ağlardır. Tüm ağlarda, etkinliğin en önemli kriteri, ağı oluşturan elemanların birbirleriyle olan iletişiminin yoğunluğudur. Beyinde kurulan ağ için ise bunun karşılığı, bir hücrenin kaç farklı hücreyle haberleştiği bilgisidir. İnsan beyinde, bir sinir hücresinin 1000 ile 80000 arasında (ortalama 10000) farklı sinir hücresi ile bağlantı yapabilmesi söz konusudur. Bu ağ yapısı sayesinde beyin, kaotik bir düzenle görevlerini yerine getirebilmektedir (Şekil 2.1). Bugün gelinen noktada, biliniyor ki bu ağ yapısı algılama, karşılaştırma, hatırlama, yorumlama başta olmak üzere, birçok beyin fonksiyonu için gereklidir (66).



**Şekil 2.1.** Sinir sisteminin genel işleyişini temsil eden blok diyagram (62).

Sinir sisteminde, söz konusu ağı oluşturan fonksiyonel en küçük birim nörondur. Nöronların yanında, merkezi sinir sisteminde, nöronlardan 10 katı kadar glia hücresi mevcuttur. Glia hücrelerinin fonksiyonları hakkında son dönemde farklı fikirler öne sürülse de bu hücreler öncelikle destek vazifesi görmektedir (52). Nöronlar standart bir hücrenin genel özelliklerini taşımakla beraber, kendilerine özgü fonksiyonlarını yerine getirebilmek için özelleşmişlerdir. Nöronların büyüklükleri ve şekilleri, buldukları bölgeye ve fonksiyonlarına uygun olarak farklılık gösterir (62). Tüm nöronlar için ortak bir yapı söz konusudur. Standart bir nöronda hücre gövdesi (soma), bu gövdeye bilgi getirmekten sorumlu dendritler ve bu girdiler sonucunda bir yanıt oluşursa, onu iletmekten sorumlu bir akson bulunur (Şekil 2.2) (126).



**Şekil 2.2.** Nöronların ortak yapıları (7).

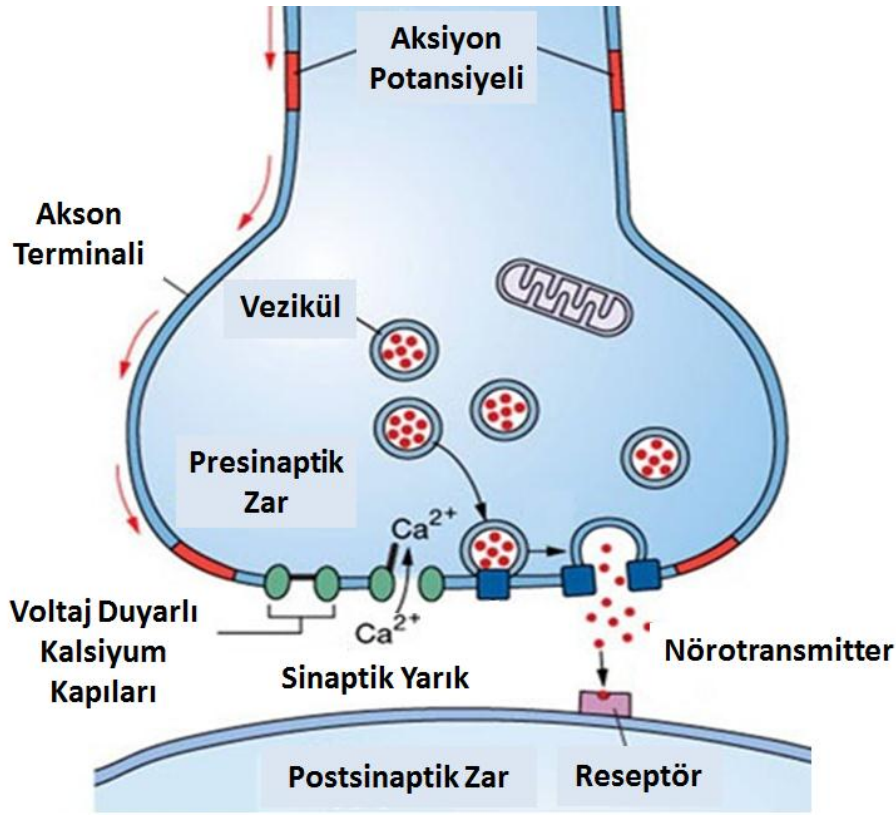
Dendritler, nöronların bağlanma bölgeleridir. Nöron ne kadar çok bağlantı yapıyorsa, o nöronda gerçekleşen işlem o kadar karmaşıktır (89). Nörona bilgi getiren dendritlere ait dallanmalar, nöronun ne kadar kompleks bir iş üstlendiğini gösterir.

Aksonlar, daha çok çıktı iletimden sorumludur. Boyu 1 metreyi geçen aksonlar olabilir. Tamamına yakını, tek olarak devam eder. Bağlantı noktalarına yaklaştıklarında, uç dallarına (akson terminali) ayrılırlar. Bu sayede, bağlantı yüzeylerini genişleterek, birden çok noktaya çıktı vermeleri mümkün olur (126).

Bir nöronun görevi, belli kurallar doğrultusunda iletim yapmaktır. Bu iletim, fizyolojik olarak dendritten gövdeye, gövdeden aksona doğrudur. Bu iletim, hücrenin dendritinden aksonunun sonuna kadar, elektriksel olarak gerçekleşir (94). Nöronların, birbirleri ile olan iletişimlerinde ise kimyasal bağlantılar vardır. Bir nöron, bir diğer nöronla bağlantısını akson ve dendritleri sayesinde yapar. Sinir sisteminde, en çok karşılaşılan bağlantı tipi, akson dendrit tipi bağlantıdır. Bir sinirden çıkan akson, iletişimde olduğu hücrenin dendritine bağlanır. Bu bağlantının dışında akson soma, akson akson bağlantılarına da rastlanmıştır. Ancak bunların oranı bir hayli azdır ve özel bir anlamı olduğu düşünülmemektedir. Bu sebeple, iki nöron arası bağlantı ile kastedilen akson dendrit türü bir bağlantıdır. Bu bağlantının özel adı sinapstır. Tüm

nöron boyunca, elektrikselsel olarak taşınan uyarı, bir diğer nörona birtakım kimyasal moleküller aracılığıyla aktarılmaktadır. Farklı düzeyde canlılarda, sıkı bağlantı noktaları (gap junction) aracılığı ile hücreden hücreye elektrikselsel iletim söz konusu olsa da, bu gelişmiş canlılarda gözlemlenen bir durum değildir. Gelişmiş canlılarda, hücreden hücreye sinir iletimi sadece kimyasaldır (37).

Sinapslar iki hücrenin uygun membran bölümlerinin karşılıklı olarak birbirine çok yakınlaştığı noktalarda oluşur. Karşılıklı hücre zarları arasında sinaptik yarık adı verilen bir boşluk bulunur (Şekil 2.3) (52).



**Şekil 2.3.** Standart bir sinapsın genel yapısı (52).

Sinapsta aksondan gelen uyarı, presinaptik zardan içeri kalsiyum girişini artırır. Hücre içine giren kalsiyumun tetiklediği reaksiyon ile veziküller halinde depolu bulunan kimyasal maddeler, sinaptik yarığa boşaltılır. Aksondan gelen her uyarı ile bu işlem tekrar edilir. Sinaptik aralığa boşaltılan kimyasallara nörotransmitter denir. Salgılanan nörotransmitterler, sinaptik yarıқта dağılırlar ve post sinaptik membrandaki reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanma sonucu, post sinaptik membranın iyon

geçirgenliğinde birtakım değişimler meydana gelir. Bu değişimler sonucu meydana gelen iyon akımlarının oluşturduğu potansiyel değişimlerine sinaptik potansiyel adı verilir.

Sinapstaki aktivite sonucunda oluşan potansiyel isimlendirilirken, “Hedef nöronda aksiyon potansiyeli oluşumunu pozitif yönde mi, negatif yönde mi etkileyecek?” sorusunun cevabı önemlidir. Girdi sağlayan nörondan gelen uyarı, o post sinaptik hücrede depolarizasyona (sodyum geçirgenliğinin artmasına) neden olup, aksiyon potansiyeli oluşmasını kolaylaştırabilir veya hiperpolarizasyona (potasyum ve klor geçirgenliğinin artmasına) sebep olarak, aksiyon potansiyeli oluşumunu zorlaştırabilir. Depolarize ederek, hedef nöronu uyarılabilirliği kolaylaştıran potansiyel değişimlerine eksite edici post sinaptik potansiyel (EPSP: Excitatory postsynaptic potential), hiperpolarize edene ise hedef nöronun uyarılabilirliğini azalttığı için inhibe edici post sinaptik potansiyel (IPSP: Inhibitory Postsynaptic Potential) denilmektedir (66). Nörotransmitter görevindeki maddeler, ya yapılarına göre ya da post sinaptik membranda yarattıkları etkilere göre sınıflandırılır. Bu nörotransmitterlerin fazlalığı veya azlığına bağlı beyin halinde birtakım değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bugün sinir sistemi üzerinde etkili olmak için kullanılan birçok madde de temelde bu nörotransmitterlerin dengesine müdahale ederek etkisini göstermektedir.

Beyinde bir nöron, birden çok nöronu girdi alır ve bu girdiler sonucu oluşan yanıtı da birden çok nörona aktarır. Bir nöronun, birden çok nöronu girdi almasına konverjans denir. Konverjans işlemi esnasında gelen uyarıların bir kısmı EPSP, bir kısmı IPSP niteliğinde birçok girdi oluşturmaktadır. Bu girdilerin zamanlamaları da çok önemlidir. Aynı anda mevcut etkilerinin toplamına bakılarak, anlık bir yanıt oluşmaktadır. Bir hücre, oluşturduğu aksiyon potansiyeli ile birden çok nöronu sinaptik potansiyel oluşturur ve bu işleme de diverjans denir. İşlem esnasında aynı nöron uyardığı bir hedef nöronu EPSP oluştururken, bir diğer hedef nöron için IPSP oluşturabilir (66). Bu çeşitlilik, sayısız kombinasyonun oluşmasını sağlamaktadır.

Bilgi, bir yandan aksiyon potansiyelinin frekansı ile kodlanıp taşınırken, öte yandan da hücreden hücreye ancak sinapslardaki toplama işlemlerinin sonucunun, belirli bir eşik değeri geçmesi durumunda aktarılabilir. Bu şekilde bakıldığında sinir sistemi, hem dijital keskinliği, hem de analog sonsuz çeşitliliği barındıran bir

füzyon gibidir. Sinir sisteminin genel işleyişi, işte bu basit kuralların tekrarından ibarettir. Beyin tüm bu temel mekanizmaları, milyarlarca nöronun binleri geçen bağlantısında, defalarca işletmekte, bu sayede birçok farklı fonksiyona sahip olabilmektedir.

## **2.2. Duyusal Sistemler**

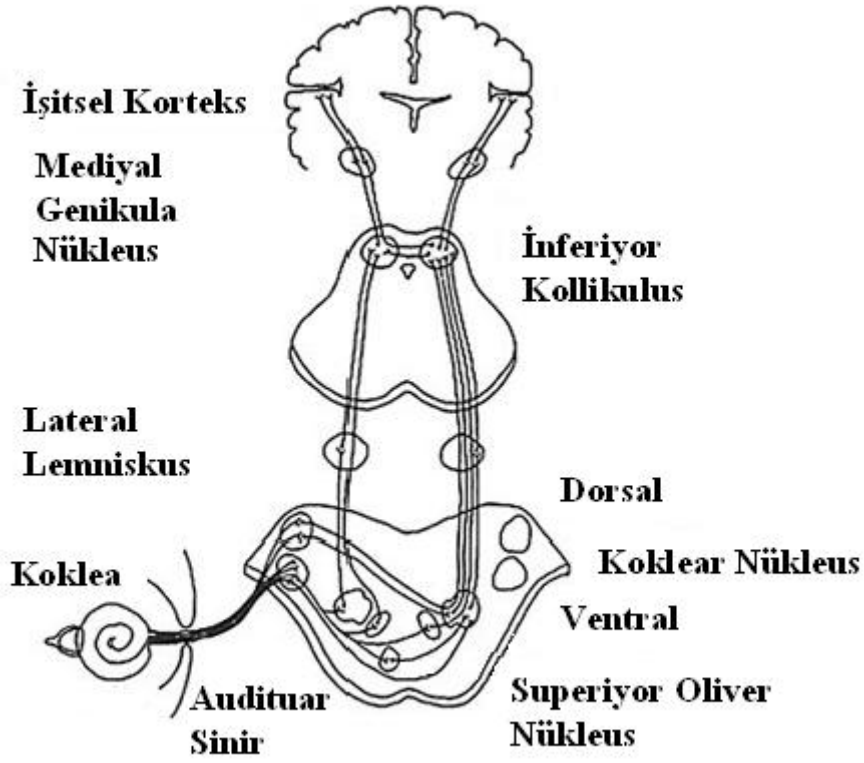
Merkezi sinir sisteminin temel görevi olan çevreyi algılama, çevreye yanıt verme; bilgi işleme ve sonuca varma sürecinin bir ürünüdür. Beynin dışarıdan alacağı veri, bu sürecin en önemli bileşenidir. Alınan veriler ışığında beyin karar verir, uygular veya bu verileri ileride kullanmak için depolar. Beyne girdileri iletmek üzere özelleşmiş sistemlere, duyu sistemleri denmektedir. Duyu sistemlerinden, görme ve işitme de bu bilgilendirme sürecinden en büyük oranda sorumludur.

### **2.2.1. İşitsel Sistem**

Mekanik bir dalga olan ses dalgasını algılamaya özelleşmiş duyu sistemidir. Çevredeki olayların algılanmasında, seslerden faydalanabilmek için bilgi sağlayan işitsel sistemin farklı canlılarda hassasiyeti ve bilgi değeri farklı düzeylerde olabilir (53). İşitsel sistem hakkında pek çok elektrofizyolojik çalışma bulunmaktadır (11, 29, 43, 44, 45, 81, 82, 83, 92, 112, 123).

Ses dalgalarının kulak kepçesiyle toplanıp, orta kulakta kemiklerden oluşan düzenek aracılığı ile iç kulaktaki reseptörlere iletilmesi sonrasında, işitsel yol üzerindeki sinir iletimi başlar. Oluşan elektriksel yanıt sırasıyla, spiral gangliyonundan çıkan sinir lifleri ile dorsal koklear nükleus, ventral koklear nükleus, süperiyör olivar nükleus, lateral lemniskus, inferiyör kollikulus, mediyal genikulat nükleus yolağını izler ve işitme korteksine ulaşır (Şekil 2.4). Tüm bu sinirsel iletim elektrofizyolojik olarak gözlenebilir. Elde edilen EP'lere genel olarak işitsel uyarılmış potansiyeller (AEP: auditory evoked potential) denir (99,111).

Sağ ve sol işitsel yollar farklı seviyelerde çaprazlaşır ve karşılıklı olarak etkileşimde bulunurlar. Bu sayede iki kulak arası (binaural) etkileşim de sağlanmış olur (127, 128).



**Şekil 2.4.** İştisel yolaklar (37).

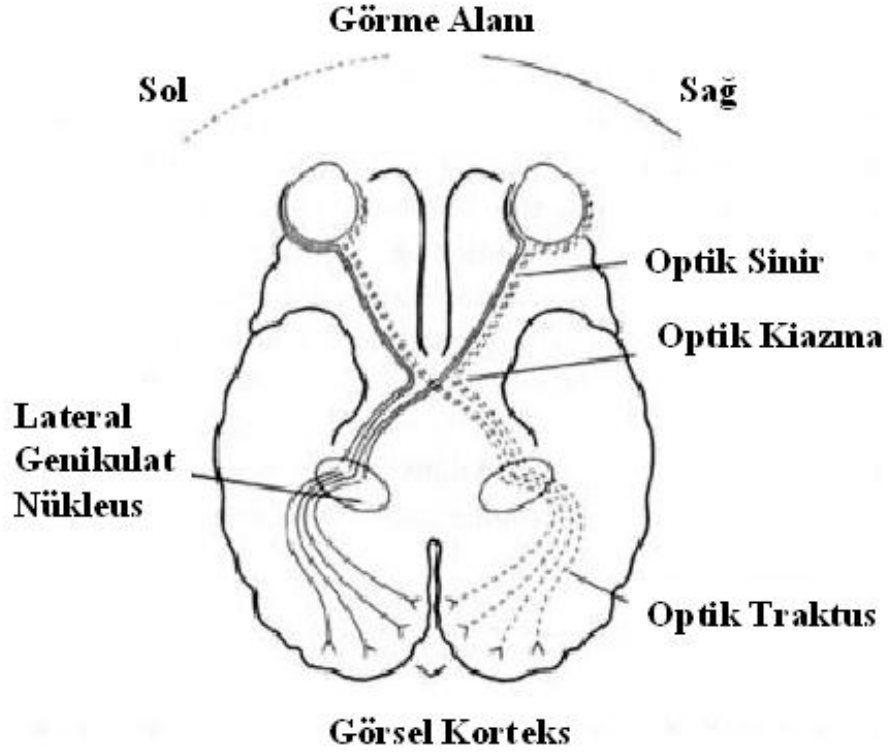
### 2.2.2. Görsel Sistem

Belirli dalga boyu aralığındaki elektromanyetik dalgaları algılamaya özelleşmiş sistemlerdir. İnsan gözünün algı aralığı, elektromanyetik dalga spektrumunda görünür ışık olarak kabul edilse de, bunun dışını görme yeteneğine sahip canlılar da vardır. Çevreden gelen fotonların algılanması prensibiyle çalışan görsel sistem, insan başta olmak üzere gelişmiş canlıların en önemli bilgi kaynağıdır (37). Bugüne kadar görsel sistem üzerine de pek çok elektrofizyoloji çalışması yapılmıştır (2, 21, 26, 56, 57, 70, 73, 95, 109, 114, 115, 116, 117).

Gelişmiş canlılarda bir dizi işlem sonucunda, görme işlemi gerçekleşmektedir. Korneadan geçip, göz merceği yardımı ile odaklanan fotonların retinada özelleşmiş koni ve çubuk reseptörleri uyarması ile bu reseptörlerin bağlı olduğu ganglion hücrelerinden itibaren sinir iletimi başlar. Optik sinir, oluşan bu yanıtları lateral genikulat nükleusa (LGN) taşımakla görevlidir. Optik kiazmada retinanın nazal kısmından gelen lifler çaprazlanır. LGN'ye gelen lifler sonrasında optik traktus olarak görsel kortekse uzanır (91). Görsel uyarı sonrası oluşan aksiyon potansiyelleri bu

yolağı takip eder (Şekil 2.5). Tüm bu aktivite elektrofizyolojik olarak, görsel uyarılmış potansiyel (VEP: Visual evoked potential) adı verilen EP'ler şeklinde kayıt altına alınabilir.

Sağ ve sol gözler arasında da birtakım etkileşimler olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2, 113).



**Şekil 2.5.** Görsel yolaklar (37).

### 2.3. Plastisite

Beyindeki sinaptik bağlantılar başlangıçta nasıl ortaya çıktı? Bu bağlantıların oluşması, nöronların gestasyonel dönemdeki gelişimiyle birlikte başlar. Bu süreçte sinapsların patlama tarzında çoğalmasına sinaptogenezis denir (62). Sinaptogenezis esnasında, hangi nöronun hangi nöronlarla bağlantı yapacağını belirlemede, genetiğin rolünü işaret eden çok sayıda çalışma vardır. Ancak son dönem genetik bulgular, canlı geliştikçe sinir sisteminin oluşumunda genetiğin etkisinin azaldığını göstermiştir. Aynı şekilde genetik algoritmada insan beynini oluşturmaya yönelik gen sayısı tahmin edilenin çok altındadır. İnsan beyinde nöronların bu bağlantılarının kurallarını açıklamada, kaos teoreminde olduğu gibi henüz tam olarak bilinmeyen

karmaşık matematiksel formüllerin varlığına ihtimal verilmekte, henüz net kurallardan söz edilememektedir (63). Beynin, insanda en çok varyasyona sahip organ olmasının da bu rasgelelilikle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Merkezi sinir sisteminin oluşmasında, genetik algoritmanın kısmi etkisinin yanında, hormonal olarak da birtakım regülasyonlar mevcuttur. Örneğin tiroid hormonunun bu gelişimde katkısını, eksikliğinde ortaya çıkacak patolojileri işaret eden çalışmalar mevcuttur (62). Esas sinaptik buluşmayı sağlayan ise bugün sayıları 10'u geçen büyüme faktörleridir. İlk bulunanı olan beyin kaynaklı nöronal büyüme faktörü (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) başta olmak üzere, büyüme faktörlerinin etkisi birçok *invivo* ve *invitro* çalışmayla ortaya konmuştur (36, 59, 68). Sonuç olarak sinir sistemi oluşumu belli genetik çerçeve içerisinde, kimyasal mediyatörlerle düzenlenen, kaotik bir süreç gibidir. Bu nedenle parmak izleri bile neredeyse aynı olan tek yumurta ikizlerinin en farklı yapıları beyinleri olabilmektedir (62).

Sinaptogenezis, doğumdan sonraki dönemde de devam eder ve bugün biliyoruz ki insan için doğum sonrası birinci yaşa kadar bu artarak sürer. Üç yaşındaki bir çocuğun nöron ve sinaps yoğunluğu bir yetişkinin neredeyse iki katıdır. Bundan da anlaşılacağı gibi beynin fonksiyonları direkt olarak, nöron veya sinaps yoğunluğuna da bağlı değildir. Beyin, doğum öncesinden itibaren oluşan sinapsların aktifliği ile bağlantılı olarak fonksiyoneldir. Yaşamın ilk yıllarında fazla sinapsı olan beyin, bu sinapslar henüz aktiflenmediği için daha fonksiyonel değildir. Aktiflenmemiş bu tür sinapslara sessiz sinapslar denir ve öğrenmenin her türüyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalardan yola çıkarak üç yaşındaki bir çocuğunun erişkin halinden fazla nöron ve sinapsa sahip olması sayesinde önde olan özelliğinin, yeni fonksiyonlar edinebilme ve öğrenebilme kabiliyeti olduğu düşünülmektedir. Yaşamın bu ilk yıllarında, yüksek potansiyelle sahip olunan bu döneme kritik süreç (critical period) adı verilir. "Bu yetenekten daha çok istifade edilebilir mi?" sorusu bugün hala tam olarak cevaplanabilmiş değildir. Ancak bebeklik döneminde öğrenildiğinin bile farkına varılmayan birçok bilginin öğrenilebilmesinin temelinde, bu potansiyelin yattığı düşünülmektedir (62).

Bir sessiz sinapsın aktiflenmesi için aksiyon potansiyeli ile tanışması gereklidir ve bunun yapay elektrik uyarımla bile sağlanmasının mümkün olduğu gösterilmiştir. Bir duyu yolu boyunca bulunan sinapslar için ise o duyunun uyarısıyla karşılaşmak aktiflenme için gereklidir. Ancak, özellikle doğum öncesi dönemde görsel kortekste

aktif sinapslara rastlanmıştır. Bu sinaptik aktiflenmenin dışardan gelen bir uyarı ile değil, görsel yolaktaki gangliyon hücreleri kaynaklı otonom uyarılarla oluşabildiği tespit edilmiştir. Doğum sonrası sinaptogenezis sürerken, bir yandan da uyarılar sayesinde kazanılan fonksiyonlara bağlı sinaptik aktiflenme devam eder (62).

Sinaptogenezis ve sonrası plastik değişimler eşzamanlı olarak, içten hormonlar ve büyüme faktörleri, dışarıdan ise duyuların katılımıyla ergenlik dönemine kadar sürer. Beynin farklı bölümleri, bu süreçten farklı etkilenirler. Sonuç olarak, kazanılan tüm beyin fonksiyonları nöronal yolların oluşturduğu ağlar şeklindedir. Bu yol bazen bir duyudan kalkıp birkaç sinaps üzerinden kortekse giden, bir duyu yolu şeklinde veya korteksten başlayıp bir kasta sonlanarak, hareket oluşturan bir motor yolak şeklinde olabilir. Bu şekilde herhangi bir nöronal ağa katkısı olmayan sessiz sinapslar, zaman içerisinde budanmaya (synaptic pruning) başlar ve görev almayan nöronlar da bir yandan programlı hücre ölümü denen apoptozis ile yok olur. Bu şekilde dinamik bir süreçle giderek gelişen beyin, bir yandan da sadeleşmektedir. Söz konusu değişimler, her canlıda gelişimin bir gereği olarak, yaşamlarıyla orantılı sürelerde, benzer sırayla yaşanır. Yaşamın ilk yıllarındaki yoğunluk, doğal olarak ergenlik döneminde azalır. Son dönem bulguları, bu değişimlerin çeşitli kısıtlamalarla da olsa, hayat boyu varlığını koruduğunu göstermektedir (106). Sonuçta yaşamın ilk yıllarında öncelikle gelişim için kullanılan plastisite yeteneği, ilerleyen yıllarda daha çok adaptasyon görevi üstlenmektedir.

Plastisite alanında, 1981 yılında Nobel ödülü almış Hubel ve Wiesel'in çalışmaları öncü sayılabilir (60, 61). Araştırmacılar ilk olarak, gelişimin nasıl olduğu ve sürecin nasıl işlediği gözlemlemişlerdir. Ardından sistematik olarak çevresel koşulları değiştirip, değişimin sinaptogenezisi nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Bu amaçla güvercinlerde ve kedilerde göz kapaklarını dikerek veya opak lensler kullanarak ışık mahrumiyeti oluşturmuşlardır. Öncelikle bu deneyi tek taraflı yaparak, görsel korteksten kayıt almışlar ancak tek taraflı baskılamanın, anlamlı bir değişikliğe sebep olmaması üzerine, bu kez iki gözü birden doğumdan itibaren kapatarak görsel kortekste ortaya çıkan gelişme geriliğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalarını uyarın ve gelişim arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı yöntemi farklı duyular ve farklı beyin bölgelerinin için de uygulayan pek çok çalışma yapılmıştır (42, 104). Günümüze kadar üzerine en çok plastisite çalışması yapılan beyin bölgesi görsel korteks (17. bölge) olsa da işitsel korteks, rodentlerde bıyıkların kortikal temsili

olan baret korteks ve daha pek çok motor alanda da benzer çalışmalar yapılmıştır (27). İşitsel korteks çalışmaları konuşma ile de ilişkilendirilmiş Wernike ve Broca alanlarının gelişimine bakılmıştır (62).

Plastisite konusundaki çalışmalarda çoğunlukla beynin gelişim basamakları tanımlamak, gelişme sürecindeki olası aksaklıkları tespit etmek ve tedavi sırasında takibini sağlamak amaçlanmıştır. Bir patolojinin doğuştan itibaren veya sonradan olması durumları karşılaştırılmış ve gelişimin farklı basamaklarında ortaya çıkan patolojilerin, farklı etkileri olduğu bulunmuştur. Örneğin doğuştan kör kişilerin ve sonradan kör olan kişilerin görsel korteks aktiviteleri karşılaştırılmış, doğuştan kör kişilerin görsel kortekslerinin, sonradan kör olan kişilere göre çok daha aktif olduğu bulunmuştur. Bu durum, akla bu bölgenin başka fonksiyonlar üstlenmiş olabileceğini getirmiştir. Yapılan çalışmalar da o bölgedeki aktivitenin görme ile ilişkisi bulunmadığını ortaya çıkarmıştır. Yani beyinde, bir bölgenin ne aktiviteye sahip olacağını belirleyen bir şablon mevcut olsa da, fonksiyonel olabilmesi için uyarının da şart olduğu, aksi takdirde beynin o bölgesinde başka bir görev üstlenebileceği gösterilmiştir (62).

Beynin plastisite yeteneğinden en çok istifade edilen alanların başında rehabilitasyon gelmektedir. Ekstremitelerin veya duyu organlarının kaybedilmesi gibi pek çok farklı sebeple rehabilitasyon kliniği hastası olmuş bireyler üzerinde, bu kayıplar sonrasında, beyinde ne gibi değişimler olduğunu anlamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (107). Benzer şekilde söz konusu fonksiyon veya organ kayıplarının sonucu kullanımı gündeme gelen implantların ve protezlerin, sinir sistemine entegrasyonu, ortaya çıkardığı değişimler de plastisite alanının çok çalışılmış konuları arasındadır (33). Uygulamaların iyileştirilmesi ve geliştirilmesi amacıyla klinik çalışmaların yanında, birçok deneysel çalışmada hayvan modelleri üzerinden bu alana katkı sağlamaktadır. Çalışmalar ile beynin plastik yeteneğinin düzeyi hakkında ortaya konulan bilgiler ışığında, bugün uygulamaların sonuçları hakkında öngörüler oluşturabilir hale gelinmiş, kaybedilen fonksiyonların geri kazanılması konusunda başarı artmıştır (18). Pek çok çalışma geri dönüşsüz olduğu düşünülen kayıplarda, fonksiyonun geri kazanılması için antreman yapmanın katkısını işaret etmektedir (27, 67). Özellikle beyin hasarına bağlı fonksiyon kaybı olan hastalarla yapılan çalışmada, plastisite yeteneği sayesinde beynin fonksiyonlarını geri kazanma gücü vurgulanmaktadır (107).

Birçok araştırmada öğrenme, uzun dönem uyarılabilirlik (LTP: Long term potentiation) ve plastisite beraber anılmaktadır (10). Belirli bir süre tekrarlanan uyarının etkisinin artması ve bu etkinin uzun sürmesi anlamına gelen LTP, öğrenmenin temel mekanizması olarak düşünölmektedir. Öğrenmede görevli merkezlerin plastisite yeteneklerinin çok iyi olduğu da bilinmektedir (80).

Günümüzde plastisite, sinaptik plastisite ve fonksiyonel plastisite olarak ayrılmaktadır (10). Sinaptik plastisite üzerine yapılan araştırmalar, sinaptogenezis ve onun mekanizmalarının moleküler temellerini incelemekte, bu konuda yetkin olmayı hedeflemektedir. Fonksiyonel plastisite ise daha çok, sinaptik plastisitenin bir sonucu olan fonksiyonel değişimleri izlemekte, bunların teşhisi, takibi ve geliştirilmesi konusunda çalışmalarını sürdürmektedir. İki alan birbirinden bağımsız düşünölemez ve bu alanda yazılan birçok derleme de ikisine birden değinmiştir (6, 10, 31). Moleküler mekanizmalar ortaya kondukça, sinaptogenezisten sorumlu genler bulunduğça, hormonlar ve büyüme faktörleri tespit edildikçe, plastisite sürecine müdahale yeteneği artacak, olası patolojilerin engellenmesi için önlemler alınabilecek, belki kritik sürecin uzatılması mümkün olabilecektir. Fonksiyonel kısımdaki ilerlemeler sayesinde de plastisitenin sınırları her çalışmada daha iyi tanımlanarak, kaybedilen bir fonksiyonun kazanılma süreci hızlandırılabilir ve kullanılan nöral protezlerin etkinliğinin artacağı ifade edilmektedir (33).

## **2.4. Görüntöleme Yöntemleri**

Plastisite çalışmalarında amaçlar doğrultusunda en uygun yöntemi seçmek, plan aşamasındaki en kritik kararlardan biridir. Her yöntemin kendine has üstünlükleri vardır. Bu yöntemlerin fonksiyonel bilgi içermesi ön şart gibidir. Farklı çalışmalarda belli başlı görüntöleme yöntemlerinin birçoğundan faydalanılmıştır (12, 86).

### **2.4.1. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)**

Plastisite çalışmalarında kullanılan yöntemlerin başında PET gelmektedir. Fonksiyonel olarak aktif hücrenin daha çok glikoz tükettiği prensibine dayalı ölçüm yapar. Bu yöntem ile nöron popölyasyonlarının aktivitesi, radyoaktif olarak işaretlenmiş glikoz yardımıyla tespit edilir. Aynı zamanda bu yöntemle nörotransmitterleri izlemek mümkün olmaktadır. Nörotransmitter yollarının inceleneceği çalışmalarda bu yöntem tercih edilebilir. Spasyal çözünürlüğü çok iyi değildir. İyonize radyasyon içermesi, pahallı olması, kullanılan radyoaktif maddelerin yarılanma ömürlerinin

düşük olması, bunun için damar yolu açılması gerekliliği ve çocuklarda kullanımı için izin almanın zorluğu, bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır (88).

#### **2.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI)**

fMRI, plastisite çalışmalarında kullanılan bir diğer yöntemdir. Oksijen tüketimi ile aktivite arasındaki ilişki prensibine dayanır. Uygulanması ucuz ve kolaydır. Spasyal çözünürlüğü iyidir ancak fonksiyonel bilgi açısından PET kadar iyi değildir. Zamansal çözünürlüğü oldukça başarısızdır. Plastisite çalışmalarında tek başına düşünülmeğe, morfolojik görüntülerinden yararlanmak için diğer yöntemlerle kombine kullanımı mümkündür (62).

Yine MRI cihazı kullanılarak uygulanan bir diğer yöntem de DTI'dır (Diffusion Tensor Imaging). Fonksiyonel bilgi içermez ancak farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların (aksonal yollarının) tespiti için kullanılabilir. Su moleküllerinin tespiti prensibi ile görüntü oluşturur (62).

#### **2.4.3. Magneto Ensefalografi (MEG)**

Temel fizik bilgisinin de belirttiği gibi, yüklü cismin olduğu yerde elektrik alan, elektrik alanın olduğu yerde manyetik alan mevcuttur. Nöronlarda oluşan potansiyel değişime bağlı, ortaya çıkan manyetik alan değişiminin tespitine dayalı bir görüntüleme yöntemidir. Spasyal çözünürlüğü kötü olmakla birlikte yanlış bölgeden kayıt alma riski vardır (62).

### **2.5. Elektrofizyolojik Yöntemler**

Sinir sistemi gibi uyarılabilir hücrelerden oluşan sistemlerin genel özelliği olan elektriksel potansiyel değişimlerin tespit edilmesine dayalı yöntemlerdir. Elektrofizyolojik yöntemler, bir hücredeki elektriksel değişimi, içinden veya yakınından kaydetmek veya birlikte çalışan pek çok hücrenin ortak aktivitesini kaydetmek şeklinde de olabilir. Bu tez kapsamında da kullanılan EEG ve EP kayıtları, temelde kafa yüzeyinden kaydedilen ve birçok hücrenin ortak aktivitesini temsil eden potansiyellerdir. Plastisite çalışmalarında kullanılmaları durumunda, diğer yöntemlerle korelasyonunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (34, 35, 62). Kullanım kolaylığı, spasyal çözünürlüğü diğer yöntemler kadar iyi olmasa da temporal çözünürlüğünün çok iyi olması elektrofizyolojik yöntemleri tercih edilebilir kılmaktadır.

### 2.5.1. Elektrofizyolojik Yöntemlerin Genel Özellikleri

Saçlı deri üzerinden, yüzeysel elektrotlarla kaydedilen EEG ve EP, beyindeki nöronlarda oluşan elektriksel aktivitenin tespiti prensibine dayanmaktadır. Bir hücrenin ürettiği elektriksel aktivite ancak hücrenin içinden veya çok yakınından kaydedilebilecek kadar küçüktür. Özellikle EEG'nin oluşumundan kortikal nöronların sinaptik potansiyelleri sorumludur. EP'ler ise yersel beraberliği olan birçok hücrenin eşzamanlı ortaklaşa aktivitesinin oluşturduğu gross potansiyellerdir (8). Bu amaçla, farklı elektrot türleri üretilmiş olmakla birlikte, klinikte en yaygın kullanımı olan gümüş kaplı yüzeysel elektrotlardır. Elektrot ile doku arasındaki boşluk, iletken birtakım maddelerle doldurulur ve bu sayede galvanik iletim sağlanır. Bir elektrofizyolojik kaydın hazırlık aşamasında da en önemli unsur elektrot empedansıdır. Deney hayvanlarından yapılan elektrofizyolojik kayıtlar için ise kafatası delinerek, elektrotların kortekse çok yakın konumda sabitlendiği, epidural elektrotlar kullanılır (110). Bu yöntemde elektrot empedansı oldukça düşüktür ve elektrotlar fiziksel olarak sabitlendiği için de deney hayvanı tarafından uzaklaştırılması oldukça zordur. Epidural elektrotların yerleştirilmesinde stereotaksik yöntemlerden istifade edilir ve günümüze kadar farklı deney hayvanlarında, birçok çalışmada bu yöntem kullanılmıştır (2, 25, 26, 45, 46, 109).

Klasik bir elektrofizyolojik kayıt düzeneğinde, sinyalin biyolojik ortamdan elektrotlar yardımıyla alınmasından sonra, birtakım aşamalardan geçmesi gerekmektedir. Bu aşamalardan ilki, genellikle amplifikasyon aşamasıdır ve amplifikatör olarak adlandırılan cihazlar yardımıyla gerçekleştirilir. Teknik olarak amplifikatör, bir noktadaki potansiyeli sabit bir katsayı ile çarparak, büyüten cihazlara verilen isim olmakla birlikte, biyolojik kayıtlarda, diferansiyel amplifikatör olarak adlandırılan özel bir tür amplifikatörden yararlanır. Diferansiyel amplifikatörler tek bir noktadan alınan sinyali büyütmek yerine, iki nokta arasındaki farkı büyütür. Biyolojik kayıtlamalarda, gerek dış ortamdan gerekse iç ortamdan kaynaklanan gürültüler, genellikle kayıt gerçekleştirilen her iki elektrota eşit olarak ulaştıklarından, bunların arasındaki farkın alınması sırasında gürültüler elimine olmaktadır. Bu nedenle, biyolojik kayıtlarda fark amplifikatörü kullanımı kaçınılmazdır. Amplifikasyondan bir sonraki aşama ise genellikle filtre aşamasıdır. Burada belirli bir frekansın üstünü veya belirli bir frekansın altını geçiren filtreler kullanılmak suretiyle, istenmeyen potansiyellerin ortadan kaldırılması mümkün olmaktadır. Günümüzde elektrofizyolojik

kayıtlarda filtre aşamasından sonra, sayısala dönüştürme işlemi uygulanmaktadır ve bu sayede sayısal hale dönüştürülmüş potansiyeller bilgisayara aktarılmakta, işlenebilme vasfı kazanmaktadır.

Bir uyarı duyu sistemine ulaştığında, reseptörlerce algılanır ve jeneratör potansiyeli oluşturur. O duyuya ait nöronlarda oluşan aksiyon potansiyelleri, duyunun iletim yolu boyunca ilerler ve bu esnada çeşitli sinapslardan geçer. Kasıtlı bir uyarının merkezi sinir sisteminde oluşturacağı potansiyel değişikliklerine EP denir ve belirli çıkış anlarına (latans) sahip ve belirli genlikte dalgalardan oluşurlar. Çoğunlukla uyarı çeşidine göre işitsel, görsel, somatosensöriyel ve endojen uyarılmış potansiyeller şeklinde isimlendirilir. İçerdiği dalgalar ise polaritelerine, latanslarına ve sıralamalarına göre isimlendirilirler (111).

EP'ler, süregiden EEG içerisinde, spontan EEG'den çok daha küçük genlikli sinyallerdir. EP kaydı esnasında şebeke elektriği gibi dış kaynaklı, kas aktivitesi, ter bezi aktivitesi gibi biyolojik kökenli hatta spontan EEG gibi beyinden kaynaklanan ekstra sinyallerin, kaydetmek istenilen potansiyeli kirlenmesi söz konusudur. EEG dışındaki gürültü sayılabilecek sinyaller, çoğunlukla analog filtreler ve fark alma işlemi sayesinde temizlenir. Kaydedilecek potansiyelden hızlı olan gürültüler alçak geçiren filtre sayesinde, yavaş olanlar yüksek geçiren filtreyle, şebeke elektriği kaynaklı gürültüler ise 50 Hz çentik (notch) filtre yardımı ile sinyalden ayrılıp atılır. Ancak bu yöntemlerin hiçbirisi EEG'yi temizlemek için uygun değildir. Bu amaçla yaygın kullanılan yöntem, ortalama alma yöntemidir. Bu yöntemde uyarı sonrası belli bir süre EEG kaydedilir ve bu işlem belirli sayılarda tekrarlanır. Elde edilen EEG parçalarının kendi içinde ortalaması alınır. Yapısal özelliği nedeniyle rastgele tabiatlı olan spontan EEG dalgaları ortalama sayısı arttıkça kaybolurken, verilen her uyarıya yanıt olarak, her seferinde ve aynı zamanlamayla (time locked) oluşan EP ise belirginleşir. Belli ortalama sayısından sonra EEG, EP'yi gizleyemeyecek kadar küçülür. Her EP için kaydedilmek istenen dalganın genliğine bağlı, farklı ortalama değerleri yeterli olmaktadır.

### **2.5.2. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (AEP: Auditory Evoked Potential)**

Kasıtlı bir işitsel uyarana cevaben beyinde, kokleadan işitsel kortekse kadar tüm işitsel yolakta ortaya çıkan potansiyel değişiklikleridir. Latanslarına göre isimlendirilirler:

### İşitsel Beyin Sapı Yanıtları (ABR: Auditory Brain-Stem Response)

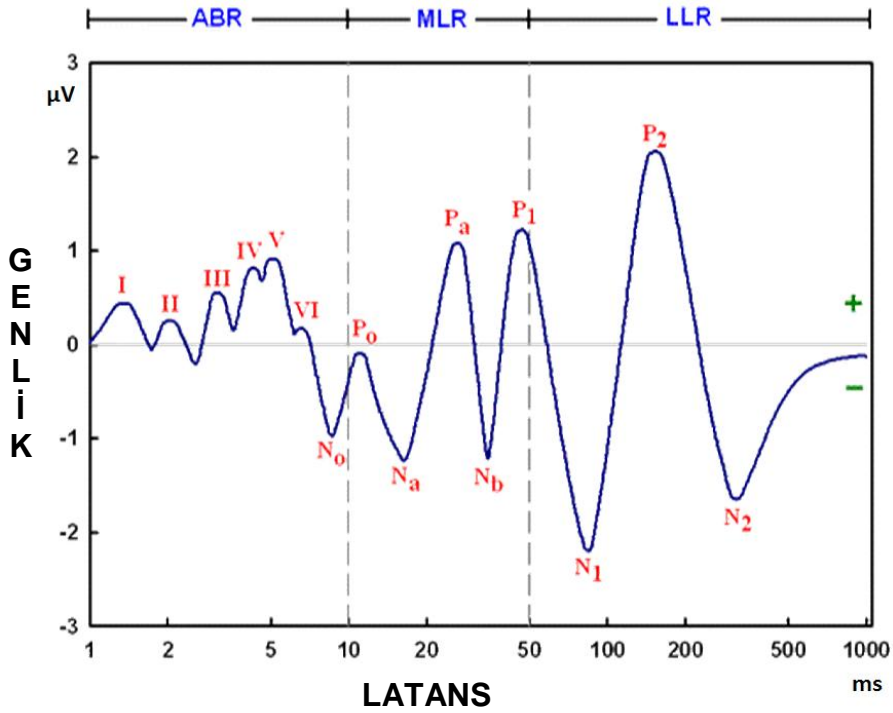
İşitsel uyarıdan sonraki en kısa latanslı (0-10 ms) yanıt grubudur. Klinik rutinde, işitme testi olarak kullanılır. Fizyolojik sınırlar içinde olması, kokleadan beyin sapına kadar işitme ile ilgili yapıların normal olduğu konusunda fikir verir (Şekil 2.6) (111).

### Orta Latanslı İşitsel Yanıtlar (MLR: Middle Latency Response)

İşitsel bir uyarı sonrası 10-50 ms aralığında ortaya çıkan, orta latanslı işitsel potansiyeldir. Oluşumunda orta beyin ve korteksin sorumlu olduğu tahmin edilir (Şekil 2.6) (111).

### Uzun Latanslı İşitsel Yanıtlar (LLR: Long Latency Response)

Uzun latanslı işitsel uyarılmış potansiyellerdir. İnsanda işitsel uyarı sonrasında 50 ms ile 400 ms arasındaki cevapların tümüdür. Tamamen korteks kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.6) (111).

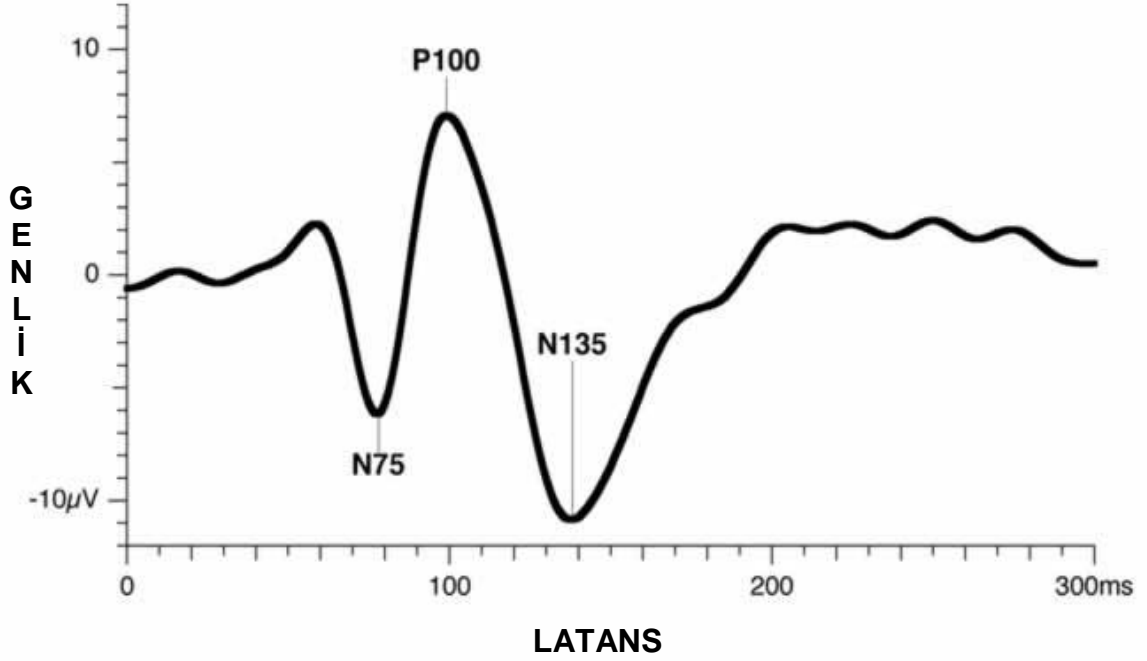


Şekil 2.6. İnsanın tüm işitsel potansiyellerinin logaritmik skalada gösterimi (99).

### 2.5.3. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP: Visual Evoked Potential)

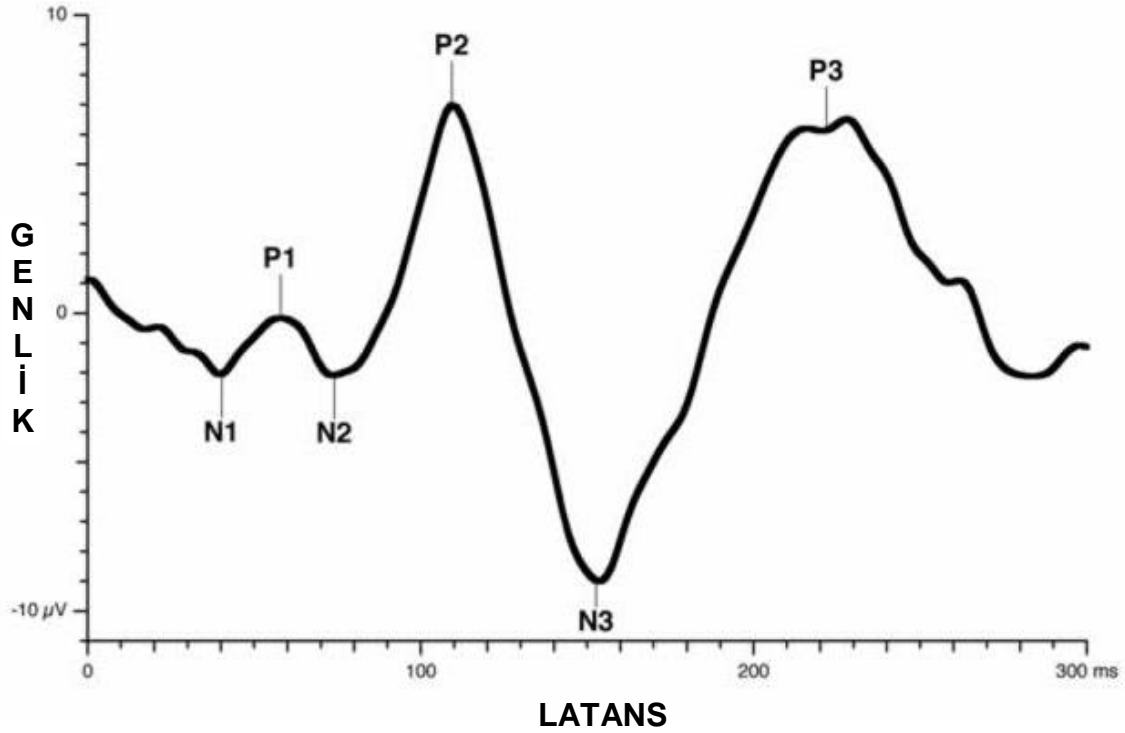
Görsel bir uyarıya cevap olarak beyinde ortaya çıkan potansiyel değişiklikleridir. Patern ve flaş olmak üzere iki farklı tür uyarı ile elde edilir. Patern uyarım, dama tahtası görünümünde bir monitörde, siyah ve beyaz karelerin yer

değiştirmesi şeklindedir. Bu tür uyarımla elde edilen yanıtla patern VEP denir. Klinikte ve insan çalışmalarında bu yöntem tercih edilir (şekil 2.7) (54, 111).



**şekil 2.7.** İnsandan kaydedilen patern VEP (8).

Flaş uyarıda ise göze aniden ışık uygulanır ve bu şekilde flaş VEP kaydedilebilir. Aniden uygulanan ışık, VEP oluşturmanın yanı sıra istenmeyen bazı refleksleri de tetikleyebileceği için klinikte kullanımı daha azdır. Ancak koopere olamayan hastalar veya çocuklarda kullanılması söz konusu olabilir. Deney hayvanlarının kullanıldığı araştırmalarda da yaygın olarak flaş VEP kullanılır (şekil 2.8) (2, 25).



**Şekil 2.8.** İnsandan kaydedilen flaş VEP (8).

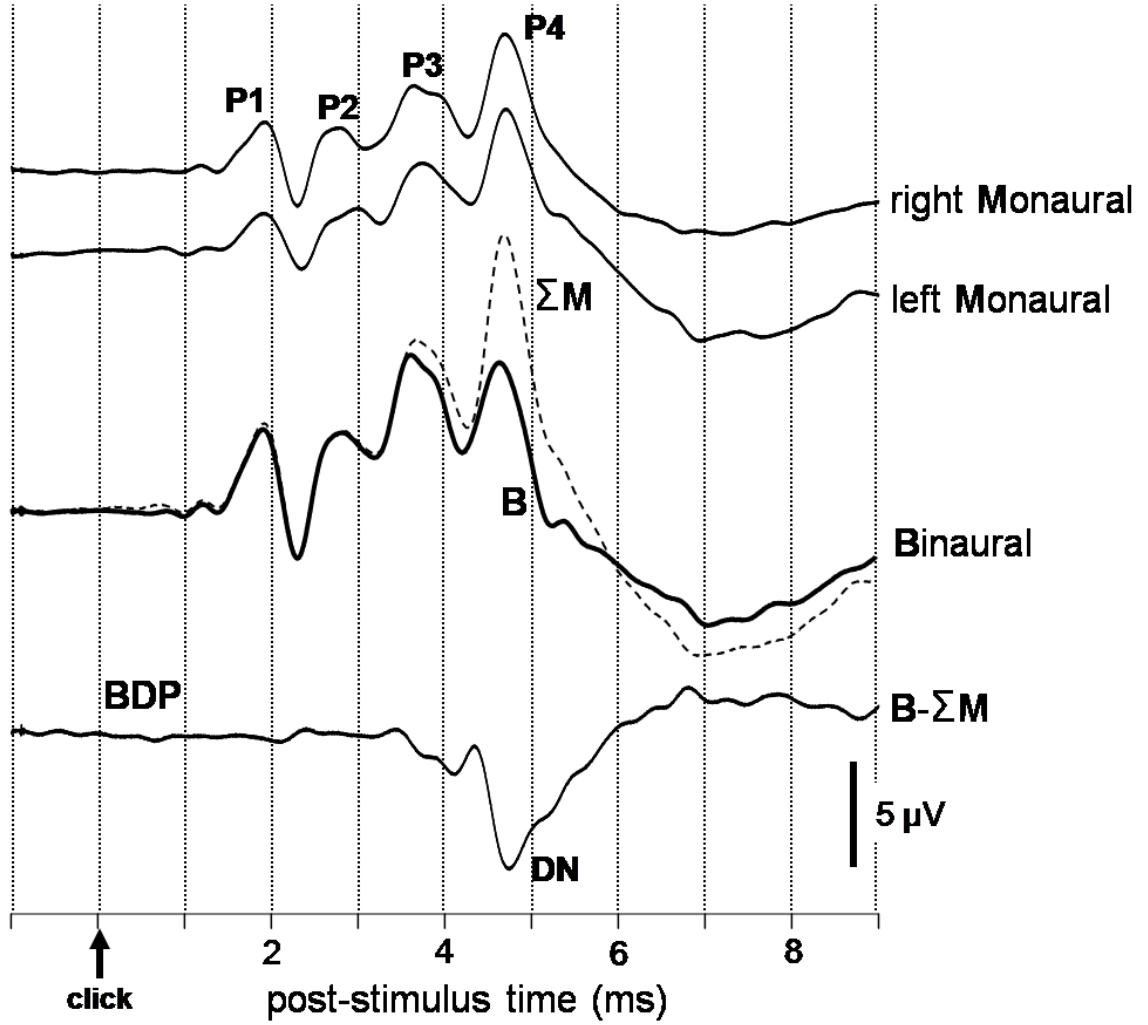
#### **2.5.4. Duyu İçi Etkileşim (Intramodal Interaction)**

Bilgi sağlamada en önemli iki duyu olan görme ve işitme, doğrudan sağladıkları bilgilerin yanında, çift taraflı olmaları sayesinde beyne bir karşılaştırma şansı da verirler. Örneğin iki kulak sayesinde sesin yönünü tayin eden beyin, iki gözden gelen veriyi birleştirerek de derinlik algısını oluşturur. Bu yetenekler sağ ve sol duyu organları arasında bir etkileşimi işaret etmektedir. İki göz veya iki kulak arasında bir etkileşim olmasa, tek taraflı uyarımla elde edilen yanıtların toplamının, iki tarafın aynı anda uyarılmasıyla elde edilen yanıtla eşit olması gerekirdi. Ancak, pek çok çalışmada da gösterildiği gibi, etkileşimin delili olarak, böyle bir eşitlik söz konusu değildir (46, 76, 93, 113).

#### **İki Kulak Arası Etkileşim (Binaural Interaction)**

Binaural fark potansiyelleri (BDP: Binaural difference potential) adı verilen, iki kulak arası etkileşim potansiyelleri, tek taraflı uyarımla elde edilen sağ ve sol monaural yanıtların aritmetik toplamının, iki kulağın da aynı anda uyarılmasıyla elde edilen binaural yanıtın çıkarılması ile hesaplanır (Şekil 2.9) (46). ABR'nin erken dalgalarında BDP görülmez, çünkü bu dalgaların jeneratörleri arasında henüz binaural etkileşim yoktur. Sonraki merkezlerde söz konusu etkileşimler başlar ve bu

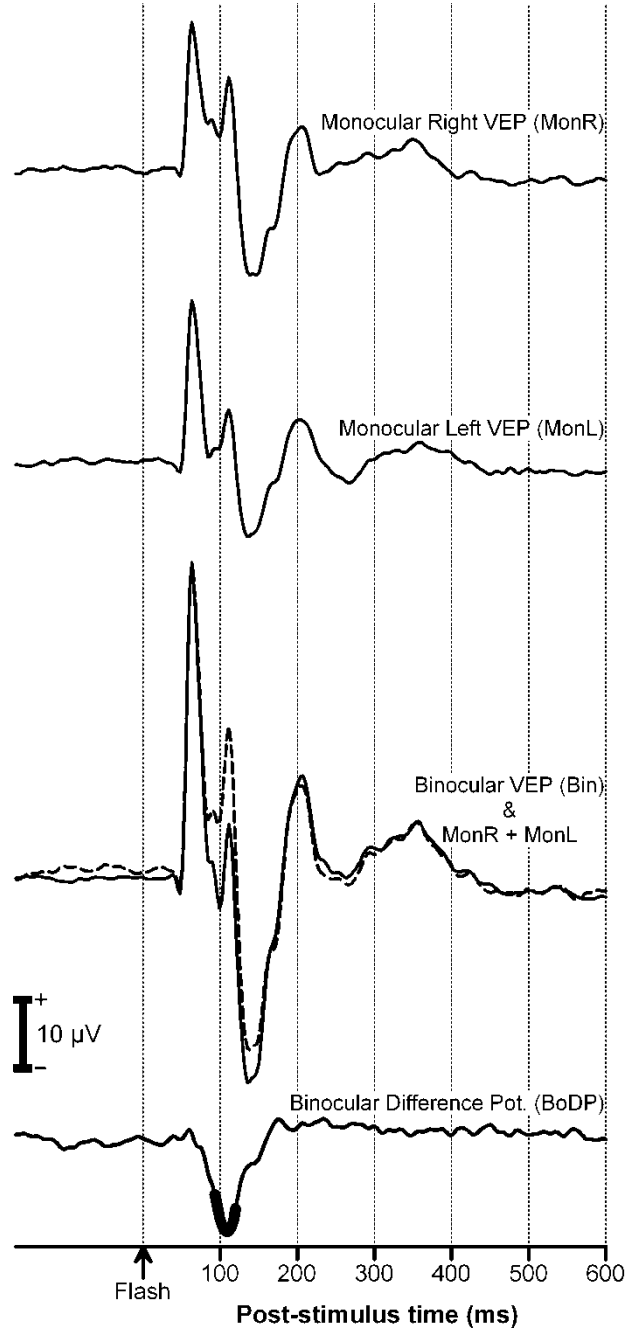
sayede ABR'nin geç dalgalarından itibaren tüm işitsel uyarılmış potansiyellerde BDP'ye rastlanır (46,129).



Şekil 2.9. Kobayin ABR potansiyellerine ait BDP'nin hesaplanması (46).

### İki Göz Arası Etkileşim (Binocular Interaction)

İki göz arası etkileşimin göstergesi olan binoküler fark potansiyeli (BoDP: Binocular difference potential) de BDP'ye benzer şekilde, monoküler yanıtlar toplamının, binoküler yanıtın çıkarılması ile hesaplanır (Şekil 2.10). Kobayda BoDP de işitmedeki gibi erken latans döneminde etkileşim göstermezken orta latanslı dalgalarda etkileşim mevcuttur, ancak BDP'den farklı olarak BoDP'de geç latanslı dalgalarda bir etkileşim söz konusu değildir (2).

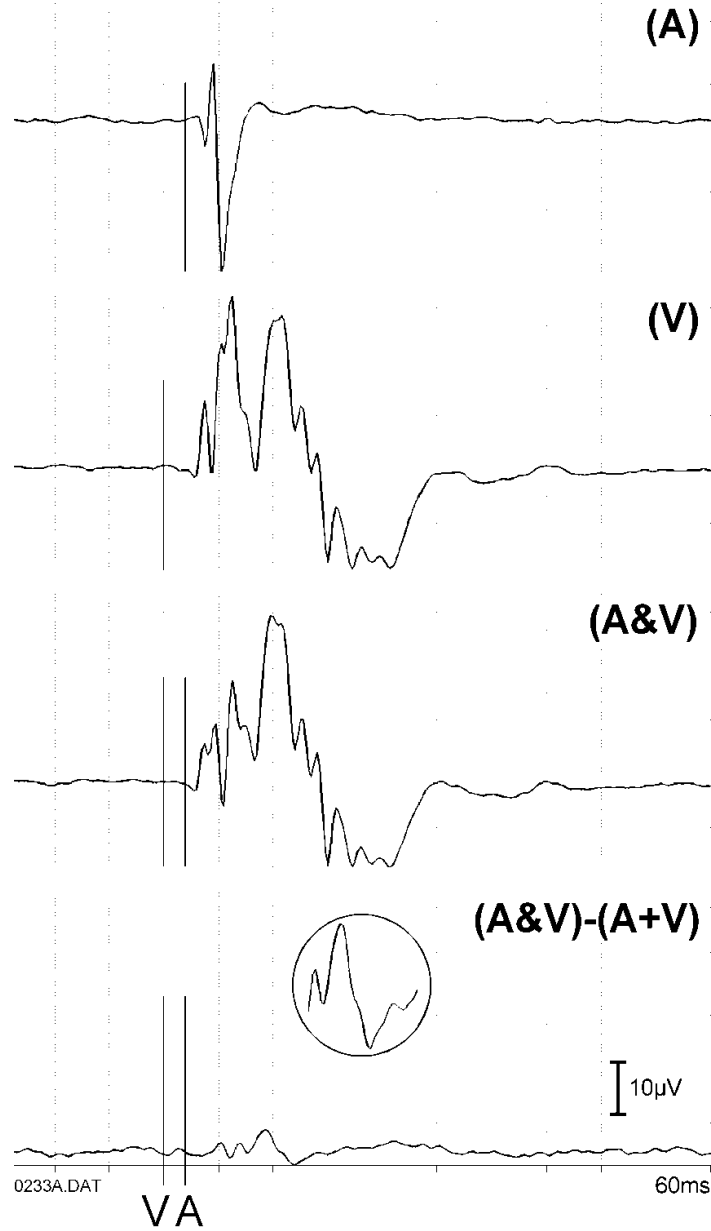


**Şekil 2.10.** Kobay VEP'lerine ait BoDP'nin hesaplanması (2).

### 2.5.5. Duyular Arası Etkileşim (Intermodal Interaction)

Duyular arası etkileşim beynin, bilgi işleme sürecinde farklı duyular tarafından sağlanan veriyi ayrı ayrı değerlendirirken, aynı zamanda aralarındaki ilişkiye dayalı çıkarımlarda da bulunduğu bir göstergesidir. Intermodal etkileşimi tespit etmek için intramodal fark alma mantığının benzerini uygulamak mümkündür: Farklı duyular arasında bir etkileşim olmasaydı, duyuların birlikte uyarılmasıyla elde edilen cevaplar ile duyuların ayrı ayrı uyarılmasıyla elde edilen cevapların aritmetik toplamının eşit

olması gerekirdi. Ancak bazı duylarda bu eşitliğin olmadığını (etkileşimin olduğunu) gösteren çalışmalar mevcuttur (25, 30, 75, 78, 85, 119, 125). Örneğin kobayda görsel ve işitsel sistem arasındaki etkileşim, belli zaman aralıkları ile peş peşe uygulanan görsel ve işitsel uyarılara verilen yanıtın, uyarıların tek tek verilmesi durumunda ortaya çıkan yanıtların aritmetik toplamının çıkarılması ile elde edilir (Şekil 2.11) (25).



**Şekil 2.11.** Kobayda duyular arası etkileşimlerden biri olan görme işitme arası etkileşimin (AVint) hesaplanması (25).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanının Belirlenmesi

Bu çalışmanın etik uygunluğu, 11 Haziran 2010 gün, 2010-7 sayılı oturum, 10/55 sayılı karar ile GATA Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Güç analizi hesapları sonucunda, çalışmaya 7 deney ve 7 kontrol olmak üzere toplam 14 denek alınmasının istatistiksel anlamlılık için yeterli olduğu tespit edilmiştir. Deney hayvanı olarak aşağıda belirtilen gerekçelerle kobay (guinea pig) seçilmiştir:

1. Kobay kullanılan elektrofizyoloji çalışmaları literatürde oldukça fazla olduğu için kobayların elektrofizyolojik parametrelerine ait fizyolojik sınırlar iyi bilinmektedir (2, 25, 45, 46, 118).
2. Kobayların sakin tabiatlı olmaları, uyanık halde kayıt alınabilmesine olanak sağlar ve bu sayede anestezinin elektrofizyolojik potansiyeller üzerindeki etkilerinden de kaçınılabilir (2, 72, 134).
3. Çalışmanın sonuçlarının daha üst canlı türlerine ait bir öngörü oluşturması bakımından kobay yeterli seviyede duyuşal (görsel ve işitsel) gelişmişliğe sahiptir (121, 134).
4. Kobay stereotaksik ameliyat için de uygun bir deney hayvanıdır (2, 79, 103, 108, 120).
5. GATA Biyofizik A.D. tarafından yürütölen çalışmaların birçoğunda, denek olarak seçölen kobayların bakımı, davranışları, elektrofizyolojik verileri konusunda personelin bilgi birikimi çalışmaya katkı sağlayacak düzeydedir (2, 25, 26, 43, 44, 45, 46, 47).

Deneye dahil edilen kobayların genel özellikleri:

1. Deney süresince, özellikle karanlık dönemde, olası gebeliklerin problem olacağı düşünölenerek, erkek kobay tercih edilmiştir.
2. Kobaylar, GATA Deney Hayvanları Kısım Başkanlığından temin edilmiş ve her iki grup da aynı aileye ait bireylerden oluşturulmuştur.
3. Kobaylar, basit görme ve işitme testinden sonra deneye dahil edilmiştir.

4. Sinaptogenezisin bitmediği, ancak duyu sistemlerinin olgun seviyeye ulaştığı kritik dönemde olan 4 haftalık genç kobaylar seşilmiştir (42,131).

5. Kobayların çalışmaya dahil edildiklerinde ortalama ağırlıkları 250 gramdır.

### 3.2. Stereotaksik Ameliyatlar

Çalışmaya dahil edilen kobaylar öncelikle stereotaksik ameliyatla kronik preparat haline getirildi. Bu ameliyatlar GATA Biyofizik A.D. Başkanlığı bünyesinde bulunan, stereotaksik ameliyathanede gerçekleştirildi. Ameliyatlarda Stoelting 51800 stereotaksik U ereve (frame) ve manüplatörlerinden oluşan set kullanıldı. Kullanılan epidural elektrotlar, GATA Biyofizik A.D. Elektronik Tasarım Laboratuvarında imal edildi. Toplam 14 ameliyat yapıldı ve tüm ameliyatlarda sırasıyla aşağıdaki basamaklar izlendi:

1. Ameliyat öncesi operasyon formuna kobayın numarası, cinsiyeti, ağırlığı not alınıp, form üzerinde bulunan kafatası şablonuna elektrotların takılacağı noktalar işaretlendi (şekil 3.1).

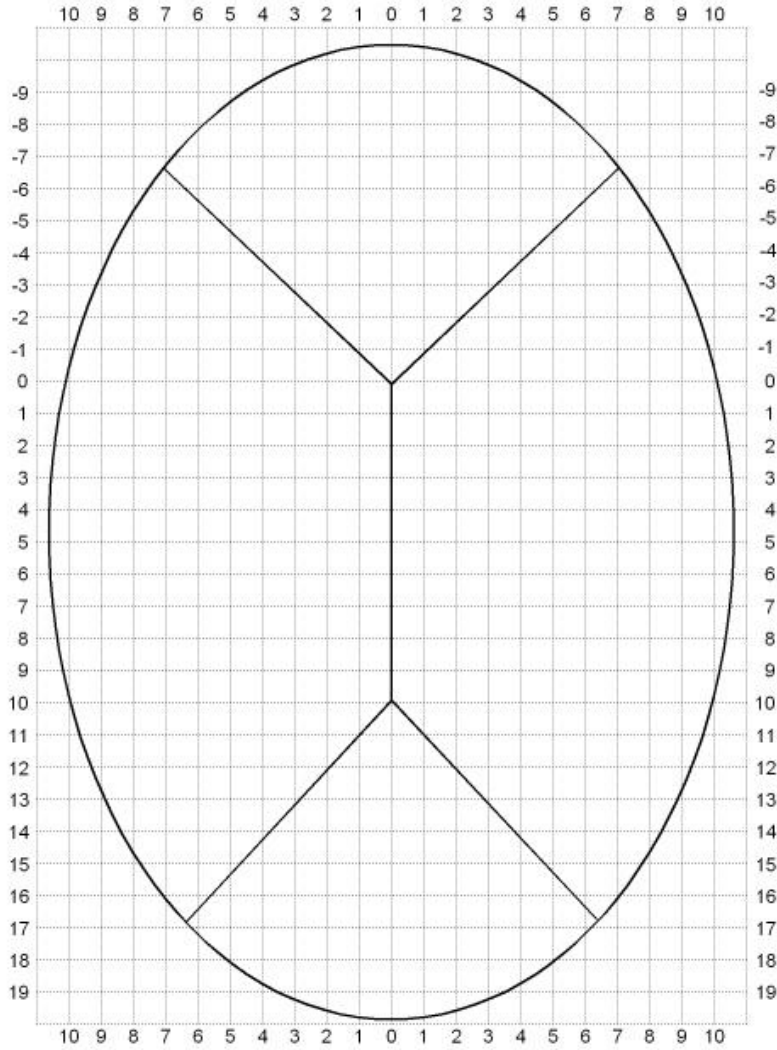
2. Kullanılan anesteziklerin dozu, 40mg/kg Ketamin HCl (Ketalar®) ve 4mg/kg Xylazine (Rompun®) formülasyonu ile vücut ağırlığına göre hesaplandı ve ameliyat formuna uygulanma saatiyle birlikte kaydedildi. Hesaplanan dozlarda anestezik maddeler aynı enjektöre çekilerek, intramuskuler olarak uygulandı (2,48). Operasyonun uzaması veya anestezinin etkisinin yeterli gelmemesi gibi durumlarda, yarım doz ilave anestezi uygulanıp, ameliyat formuna uygulama saatiyle birlikte not edildi.

3. Anestezi altındaki kobayın kafasında, operasyon kesisinin yapılacağı bölge tıraş edildi.

4. Kobay dış kulak yolları ve ön dişleri kullanılarak, stereotaksik çerçeveye sabitlendi (110).

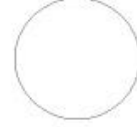
5. Kobay kafatasına, stereotaksik atlaslarda belirtildiği şekilde sağdan, soldan hizalı ve yere paralel olacak biçimde son pozisyonu verildi (98, 103).

**T.C.**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**ASKERİ TIP FAKÜLTESİ**  
**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI STEREOTAKSİK OPERASYON FORMU**



...../...../201.....

Denek No



Denek Cinsiyeti



Ağırlık : \_\_\_\_\_

Anestezi Saati : \_\_\_\_\_

Rompun Dozu : 4 mg/kg X gr = ml. (0.0002 ml/gr)

Ketalar dozu : 40 mg/kg X gr = ml. (0.0008 ml/gr)

Atropin : 0.04 mg/kg X kg = \_\_\_\_\_

Bregma : AP : \_\_\_\_\_ L : \_\_\_\_\_

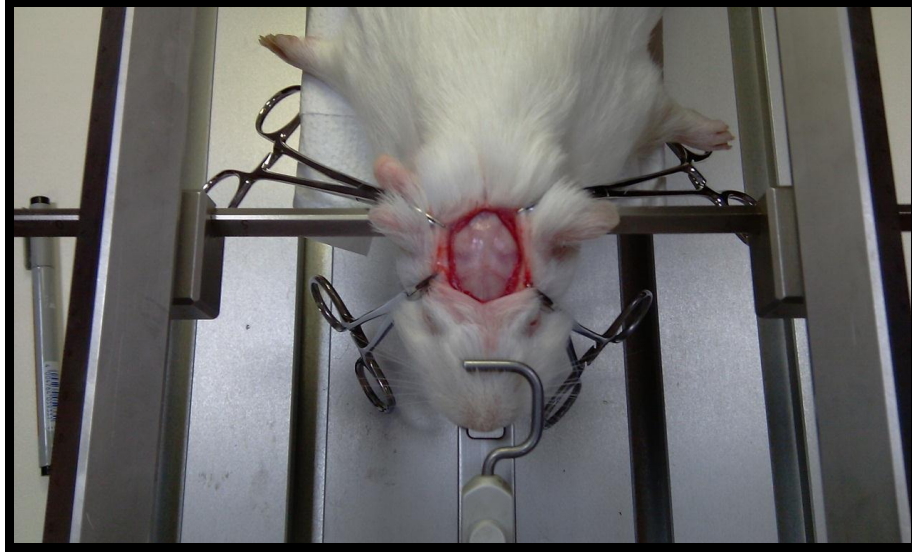
Lambda: : \_\_\_\_\_

Açıklamalar : \_\_\_\_\_

**Şekil 3.1.** Ameliyat bilgilerinin işlendiği örnek boş form.

6. Kafa derisinde (skalp), gözleri birleştiren eksenin hemen arkasından başlayan yaklaşık 2 cm uzunluğunda orta hat kesisi yapıldı ve cilt ekarte edilip, kafatasına ulaşıldı.

7. Kafatası yüzeyindeki bağ dokusu ve kan, alkol kullanılarak temizlendi ve kanama kontrolü yapıldı (şekil 3.2).



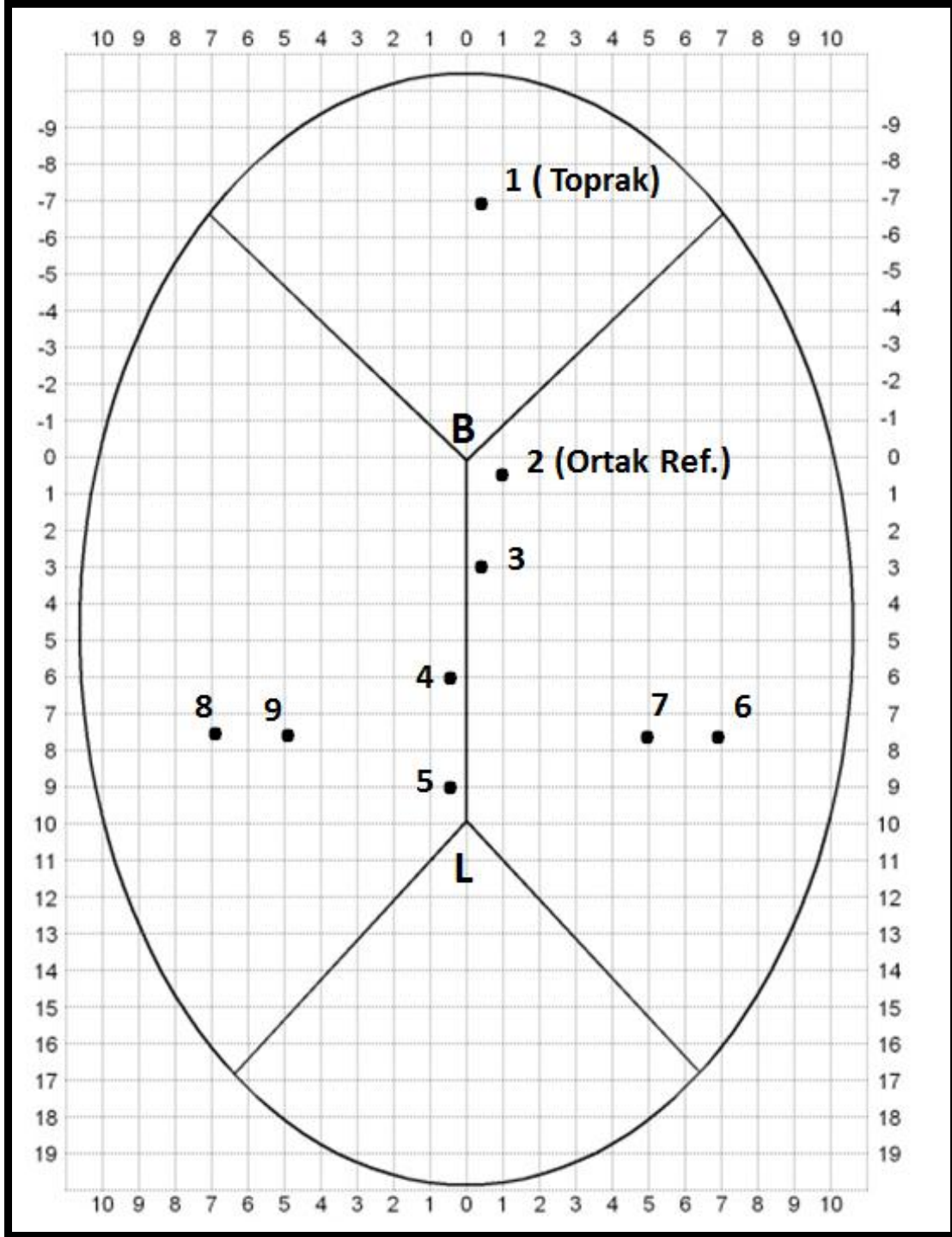
**şekil 3.2.** Stereotaksik çerçeveye sabitlenerek skalp kesisi yapılmış ve kanama kontrolü sağlanmış kobay.

8. Ekartasyon sonrası bregma ve lambda noktaları işaretlenip, koordinatları ameliyat formuna not edildi.

9. Ameliyatlarda kullanılan elektrot yerleri, literatürdeki benzer çalışmalar işığında belirlenip:

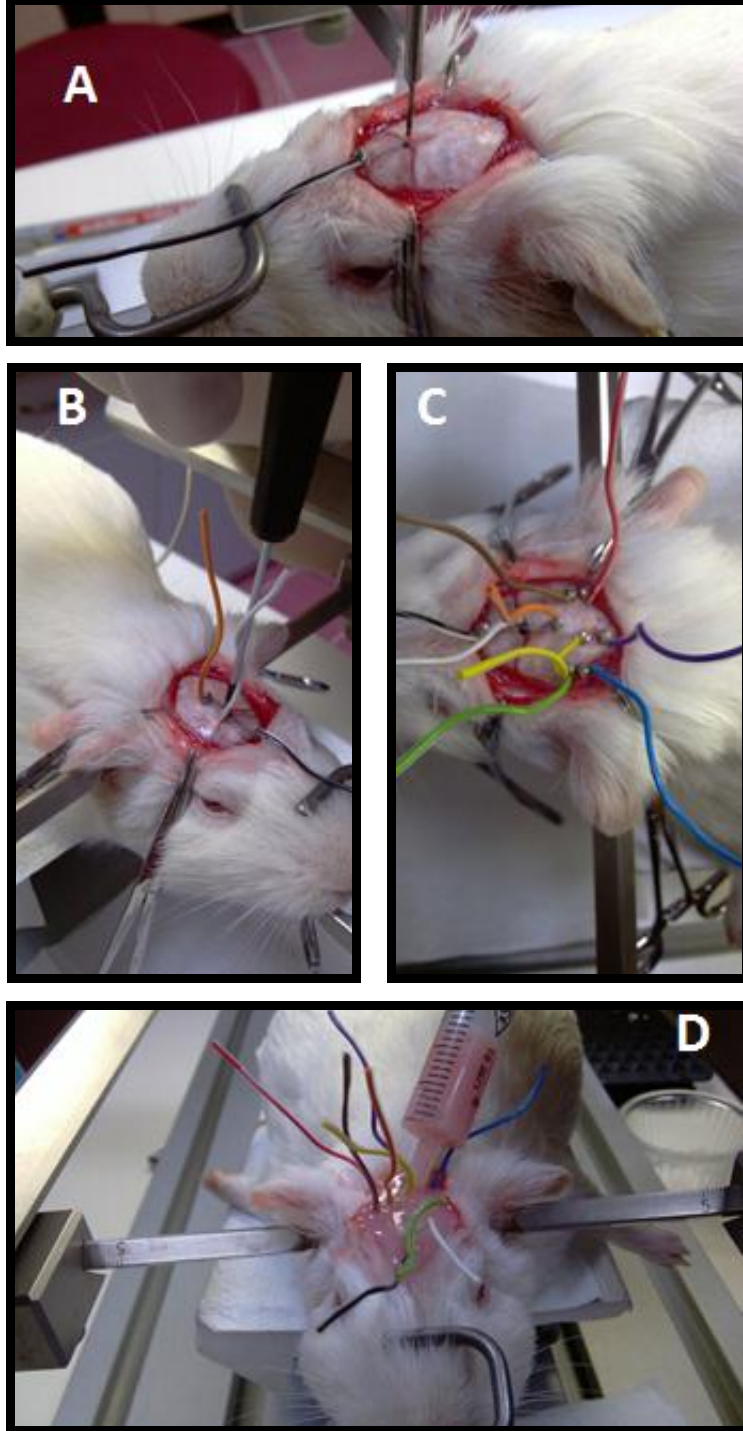
- Topraklama elektrodu bregma (B) noktasının 7 mm ön tarafına (elektrot-1),
- Ortak referans olarak kullanılacak elektrot (elektrot-2) verteks bölgesine, bregma noktasının 0.5 mm posterioru ve 1 mm lateraline,
- Monopolar kayıt amacıyla kullanılacak olan üç aktif elektrot (elektrot 3, 4, 5) midsagital hat üzerinde bregmanın 3, 6 ve 9 mm posterioruna,

- Bipolar kayıt amacıyla kullanılacak olan dört aktif elektrot (elektrot-6, 7, 8, 9) ise her iki hemisfere simetrik olarak, bregmanın 7,5 mm posterioruna ve orta hattın 5-7 mm lateraline, gelecek şekilde şablona işaretlendi (Şekil 3.3).



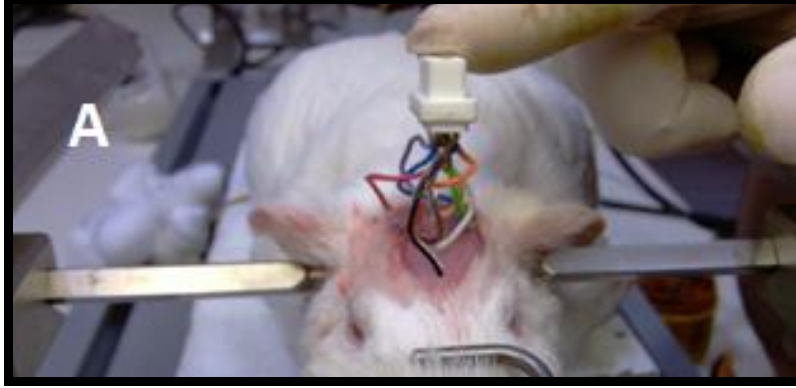
Şekil 3.3. Ameliyat formuna işaretlenen elektrot yerleri.

10. Elektrotların yerleştirileceği yerler kafatasında işaretlendi ve delindi. Delinen noktalara epidural elektrotlar takıldı. Tüm elektrotlar takıldıktan sonra ince bir katman halinde soğuk akrilik uygulandı (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4.** A: Elektrot yerlerinin belirlenip delinmesi. B: Epidural elektrotların takılması. C: Tüm elektrotların belirlenen yerlere takılmış hali. D: İlk kat soğuk akriliğin uygulanması.

11. Elektrotlar D tipi bir dişi konnektöre irtibatlanıp, bağlantıları arasında kısa devre kontrolü yapıldı. Konnektör ve kayıt sistemi için gerekli diğer ara bağlantı parçaları akrilik yardımıyla kafatası sabitlendi. Kobay takip numarası akriliğe işlendi ve bunun yanında akrilik üzerine kobayları karanlıkta tanımak için kabartma işaretler kondu (Şekil 3.5).



**Şekil 3.5.** A: Konnektörün elektrotlarla irtibatlanması. B: İkinci kat soğuk akriliğin uygulanarak konnektörün kafatasına sabitlenmiş hali. C: Ameliyat tamamlanmadan önce kobayı tanımlayan numaranın işlenmesi.

12. Ameliyat bitiminde kobay stereotaksik çerçeveden ayrıldı ve anestezinin etkisi tamamen ortadan kalkana kadar kontrol altında tutuldu.

13. Özellikle görsel ve işitsel sistemlerde çalışılacağı için ameliyat süresince gözler, korneanın kurumasını önlemek amacıyla serum fizyolojik ile ıslatıldı ve kafatasını sabitlemek için kulak zarına zarar vermeyen (non-puncture) çubuklar tercih edildi. Ameliyatlar öğleden önceye planlandı, ortalama 4 saat süren ameliyatların sonunda anestezinin etkisi ortadan kalkıncaya kadar takip edildi.

Tüm bu işlemler sonunda kobaylar kafalarındaki soket sayesinde her an kayıt alınabilecek birer kronik preparat haline getirildi (Şekil 3.6). Cerrahinin ve anestezinin etkilerinin ortadan kalkmasını beklemek adına, ameliyat sonrasında kobaylardan 72 saatten önce kayıt alınmadı (48).



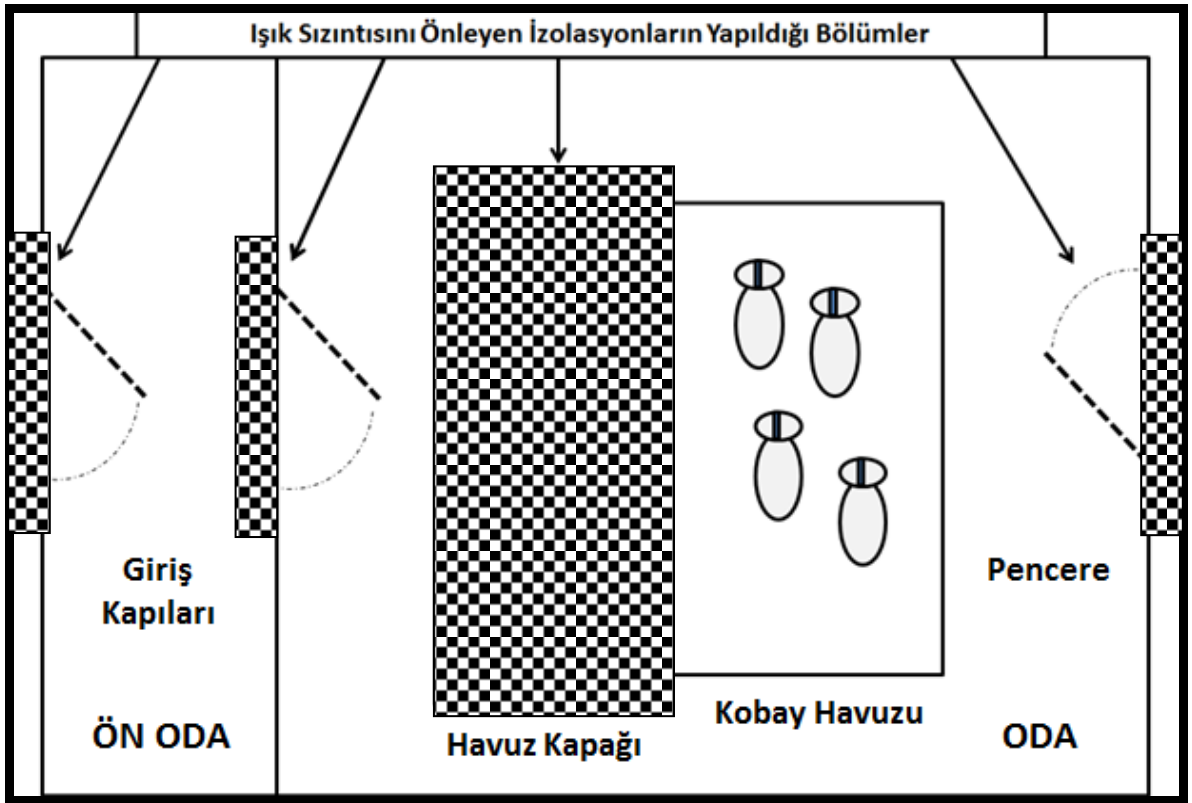
**Şekil 3.6.** Kronik preparat haline getirilmiş kobaylar.

### **3.3. Karanlık Ortamın Hazırlanması ve Kobayların Bakımı**

Çalışmanın tasarımı gereği, deney grubunun 30 gün karanlıkta tutulması planlandı. Bunun için tamamen karartılabilen iki kademeli bir oda tasarlandı. İlk bölümün (ön oda) giriş kapısı, ikinci bölüme (oda) geçiş kapısı ve ikinci bölümdeki havalandırma pencereleri ışık geçirmeyecek şekilde yalıtıldı. Kobayların yaşadığı havuz için de kapatıldığında ışık geçirmeyecek bir kapak yapıldı.

Kobayların ışıkla kesinlikle karşılaşmaması için bakımlarını üstlenen kişi, içeri ilk kapıdan girip bu kapıyı kapattıktan sonra ikinci kapıdan geçti (Şekil 3.7). Kobayların beslenmesi, sularının değiştirilmesi, havuz temizliği karanlıkta yapıldı. Havalandırma yapılmadan önce kobayların bulunduğu kafesin kapağı kapatıldı ve ortam havalandırıldı (Şekil 3.8). Bu işlemler bir ay boyunca her gün tekrarlandı. Bakıcı odayı kullanırken, yanında ışık kaynağı olabilecek hiçbir eşyasını odaya sokmadı. Odanın ışık yalıtımı 3. dereceden bir gece görüş cihazı ile kontrol edildi (Şekil 3.9). Karanlıkta kalma süresi tamamlanan kobayların dışarı alınırken doğru seçilebilmesi için ameliyat esnasında konan kabartma işaretlerinden faydalanıldı.

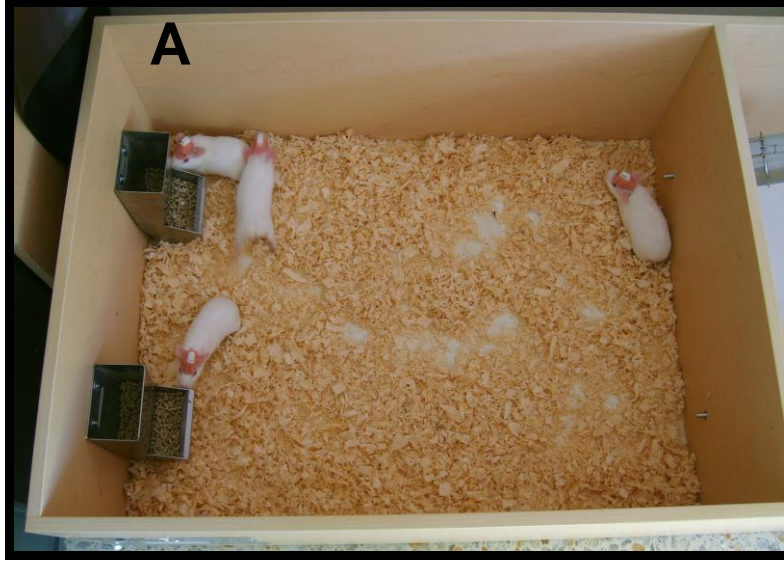
Kontrol grubu ile deney grubu arasındaki tek fark deney grubunun karanlıkta olmasıdır. Aydınlatma dışında sıcaklık, rutubet, temizlik ve beslenme koşulları aynı tutuldu. Her iki gruba da yapılan her uygulama kayıt altına alındı.



Şekil 3.7. Kurulan karanlık odanın şematik gösterimi.



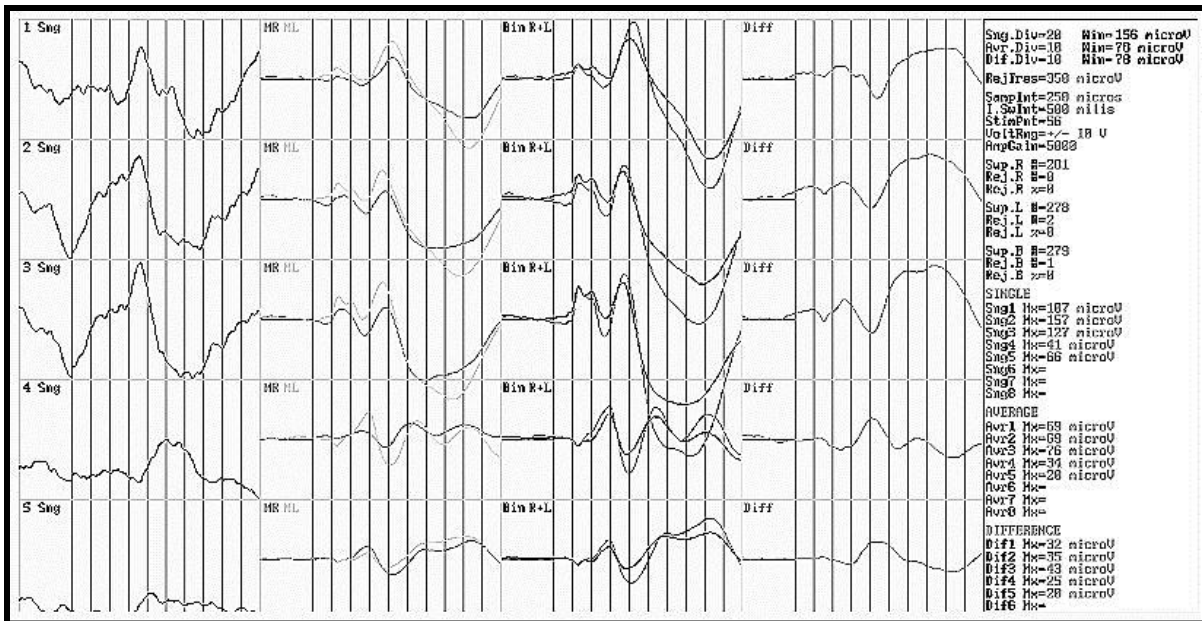
**Şekil 3.8.** A: Ön odanın giriş kapısından görünüşü. B: Ön odanın içeriden görünüşü. C: Kobay havuzu, kapağı açık halde.



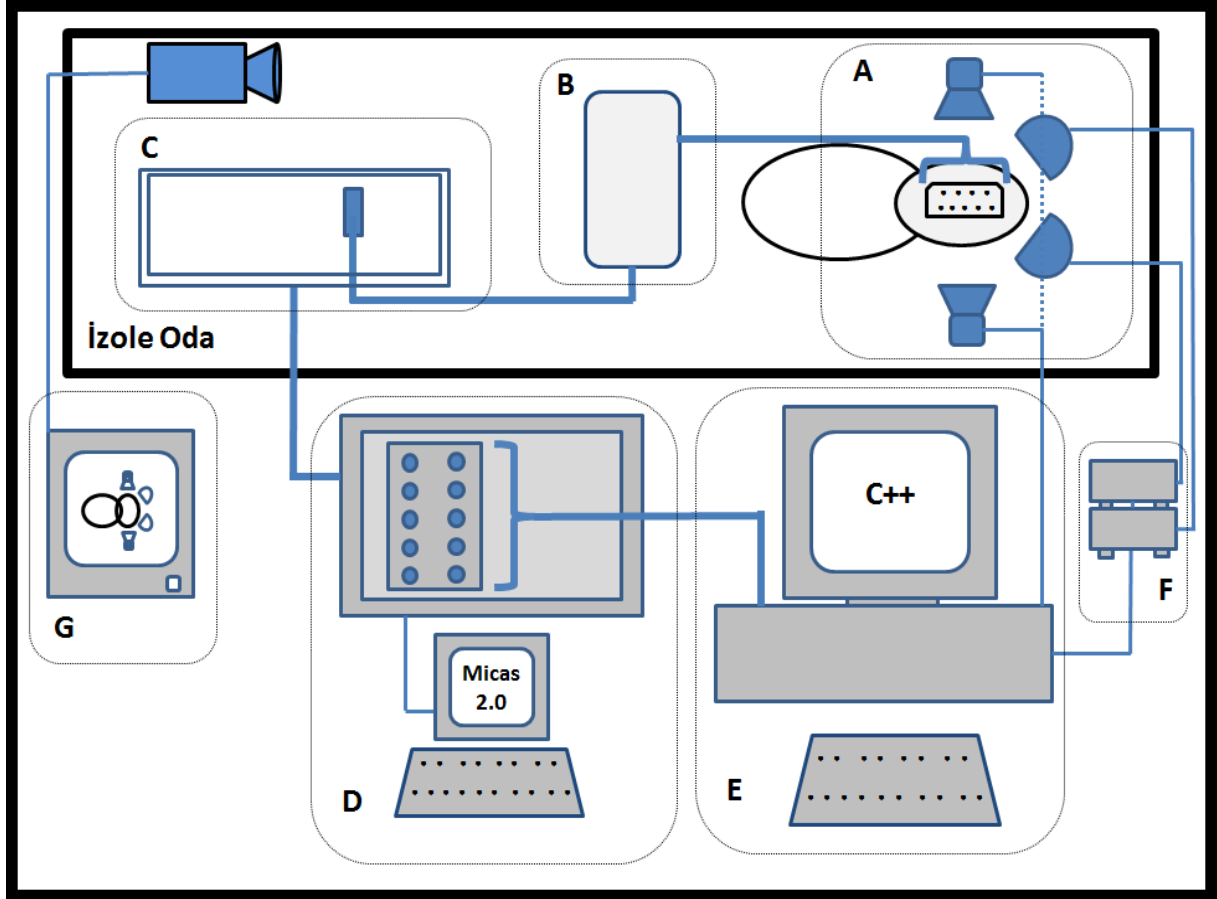
**Şekil 3.9.** A: Kobaylar ve karanlık süresince yaşayacakları havuz. B: Kobay havuzunun havalandırma esnasında, kapağının kapatılmış hali. C: Olası ışık sızıntılarını tespit etmek için gece görüş cihazı ile odanın kontrolü.

### 3.4. Kayıt Düzenegi

Elektrofizyolojik potansiyeller GATA Biyofizik A.D. Başkanlığı bünyesinde bulunan Elektrofizyolojik Kayıt Laboratuvarında kaydedildi. Çalışmanın başlangıcından önce bu çalışmanın gerektirdiği elektrofizyolojik kayıtlara imkan sağlayacak yazılım (Şekil 3.10) ve donanım unsurları hazırlandı (Şekil 3.11). Kayıtlar ses, ışık, ısı ve elektriksel gürültülerden arındırılmış bir izole odada alındı. Kafalarındaki D tipi konnektör sayesinde kobaylar, sistemin giriş noktası olan bağlantı kutusuna (head-box) irtibatlandı. Epidural elektrotların biyolojik kaynağından aldığı sinyaller, head-box üzerinden izole oda içinde bulunan Glonner Neurosys 2000 amplifikatörün iç ünitesine aktarıldı. Bu noktadan sonra sinyaller, izole odanın dışına fiber optik kablolarla taşındı. Glonner amplifikatörün dış ünitesine optik olarak gelen sinyaller o an kaydedilmekte olan potansiyele özgü değerlerde filtrelendi. Ayrıca tüm sinyaller 50 Hz notch filtreden geçirildi ve 5000 kat amplifiye edildi. Bu aşamaya kadar olan işlemlerin tümü, Micas 2.0 yazılımını içeren bilgisayar ile kontrol edildi. Amplifiye edilen analog sinyaller, içerisinde Advantech PCL 816 veri toplama işleme kartı (data acquisition card) bulunan kayıt bilgisayarına aktarılarak, sayısal hale dönüştürüldü. Sayısal haldeki data, C++ yazılımı kullanılarak hazırlanmış programlar aracılığıyla işlendi, çizdirildi, ortalamaya dahil edildi ve offline analizlerde kullanılmak üzere kaydedildi.



Şekil 3.10. Kayıt alma işleminde kullanılan, C++ ortamında yazılan programın arayüzü.



**Şekil 3.11.** Kayıt sisteminin blok diyagramı: A: Görsel ve işitsel uyarı kaynağı B: Head-box C: Glonner amplifikatör iç ünite D: Amplifikatör dış ünite ve kontrol bilgisayarı E: Data toplama kartının olduğu ana kayıt bilgisayarı F: Görsel uyarıyı oluşturan sabit akım kaynakları G: İzole odanın gözlendiği kamera monitör sistemi.

Her kayıt öncesinde, tüm sistem kontrol edildi. Farklı EP'ler için farklı parametreleri içeren programlar, sırası geldikçe kullanıldı. EP'ler için gerekli ortalama sayıları, literatür desteği ile genel olarak öngörüldü ancak her kayıt, araştırmacının kayıt esnasında alacağı karar doğrultusunda sonlandırıldı. Tüm kayıtlar boyunca izole oda bir kamera aracılığıyla izlendi.

### 3.4.1. Uyarılmış Potansiyellerin Kayıt Edilmesi

Kullanılan yazılım aracılığıyla, kobaylara kaydedilen EP'ye uygun olan uyarılar verildi ve EEG uyarıyı takip eden süpürümler (sweeper) halinde kaydedildi. Her süpürüm 56 nokta stimulus öncesi, 200 nokta stimulus sonrası olmak üzere 256 nokta ile örneklendi. Bu 256 noktadan oluşan süpürümler toplanarak ortalamaları alındı ve bu ortalama saklandı. Örnekleme aralığı (SI) ve 256'nın çarpımı ile sinyalin uzunluğu hesaplandı. Her kayıt oturumunda kaydedilecek potansiyeli tam görmek için

gerekli sinyal uzunluğunu sağlayacak örnekleme aralığı değerleri tespit edildi ve potansiyeller bu örnekleme aralığı ile örneklendi.

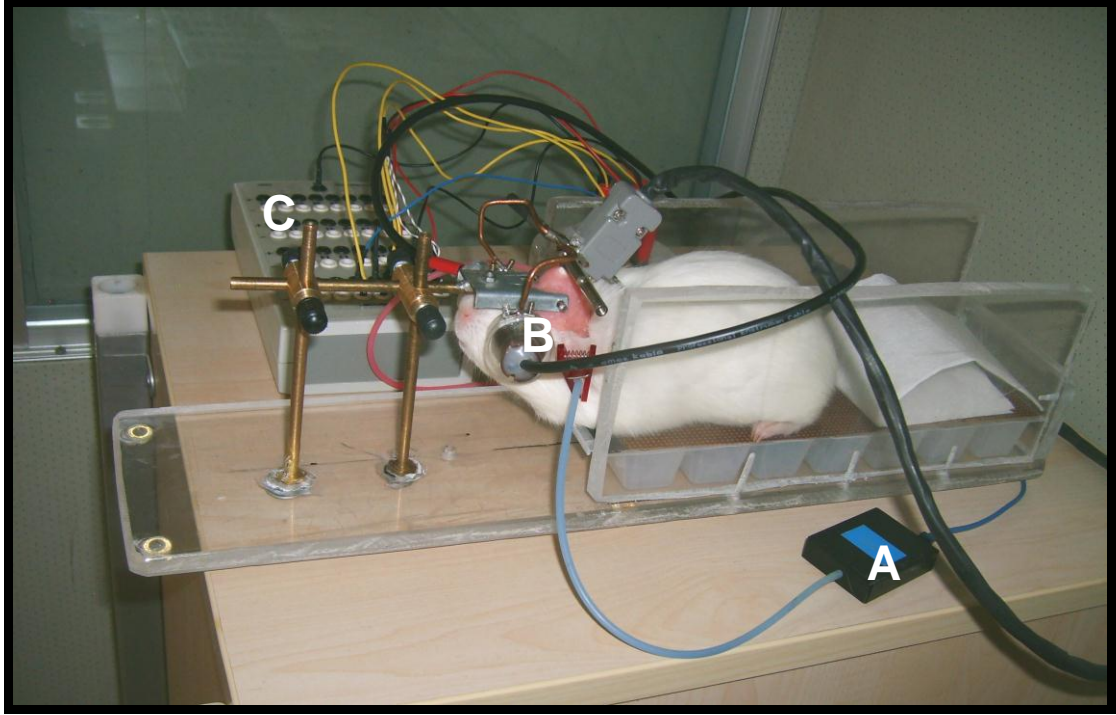
### **3.4.2. Uyarıların Oluşturulması**

#### **İşitsel Uyarılar**

İşitsel uyarı, kobayın dış kulak yoluna yerleştirilen insert tip (Bio-Logic 21110) kulaklıklar ile verildi (Şekil 3.12.A). Kulaklıklar doğrudan data toplama kartının analog çıkışına bağlanarak çalıştırıldı. Bu sayede uyarıya ait parametreler yazılım aracılığıyla kontrol edilebilir duruma geldi. Uyarı olarak verilen klikler literatür ve pilot çalışmalar ışığında, cross-talk oluşturmadığı bilinen 70 dB şiddetine, 100 µs genişliğe (duration) ayarlandı. Uyarılar, monaural ve binaural olarak uygulanmış, farklı uyarıların birbirini takip ettiği durumlarda, bir uyarıya prim tanıyor olmamak için uyarı sıralamaları değiştirilmiştir.

#### **Görsel Uyarılar**

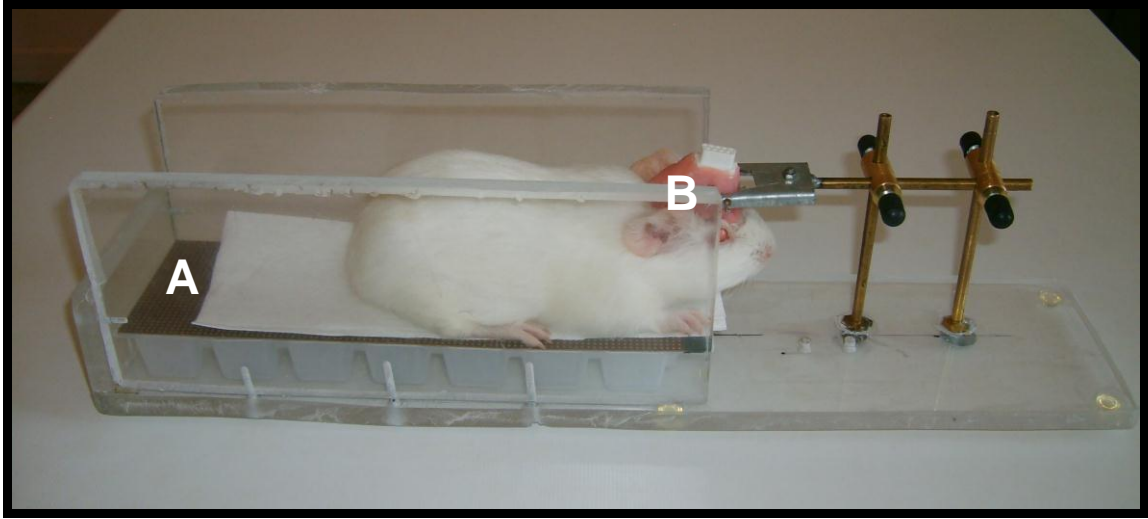
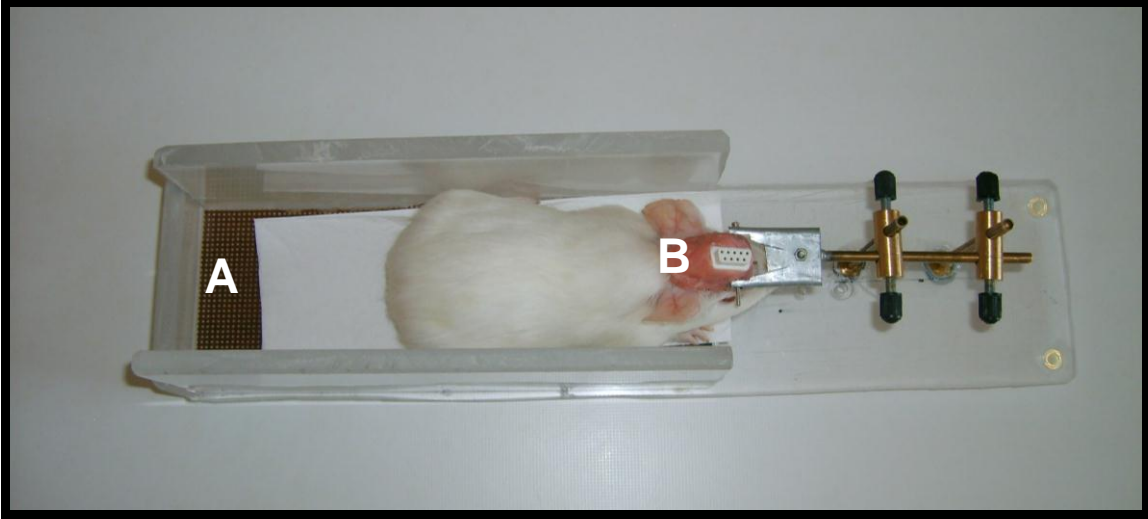
VEP oluşturmak için flaş niteliğinde görsel uyarı kullanıldı (2, 13). Bu amaçla kobayın göz çukuruna uygun, içinde beyaz LED (Light Emitting Diode) bulunan konik reflektörlerden yararlanıldı (Şekil 3.12.B). LED'ler 130 mCd ışık şiddeti ortaya çıkaracak akım değerine ayarlı, sabit akım kaynaklarına (Digitimer DS7A CCS) bağlandı ve bu akım kaynakları, data toplama kartının dijital çıkışları ile tetiklendi. Görsel uyarıların süresi ve genişliği, akım kaynağın üzerinden ayarlandı, uyarının verilme zamanı ise yazılım tarafından kontrol edildi.



**Şekil 3.12.** Kobayın kayıt sistemine bağlı hali. A: İşitsel uyarı oluşturan insert tip kulaklık. B: Görsel uyarı oluşturan konik reflektörler. C: Kayıt düzeneğinin giriş noktası olan head-box.

### 3.5. Kobayın Kısıtlanması

Kobayların sakin tabiatlı olması, uyanık halde kayıt alınmasına olanak tanısa da bu durum kobayın tamamen serbest bırakılabileceği anlamına gelmemektedir. Bu nedenle tüm kayıt boyunca kullanılan kısıtlayıcı (restrainer) yardımıyla, kobaya strese girmeyeceği kadar hareket serbestliği sağlanırken, kaçmasını, uyarı ekipmanlarını ve sistem bağlantılarını uzaklaştırmasını önleyecek şekilde bir kısıtlama uygulandı. Bu sayede kobaylardan, anestezi verilmeden kayıt alınması mümkün oldu (Şekil 3.13).



**Şekil 3.13.** Kobay restrainera bağlı halde. A: Uyanık halde kayıt alınmasını sağlayan restrainer. B: Stereotaksik ameliyat sırasında kafatasına soğuk akrilik ile sabitlenen soket.

### **3.6. Kaydedilen Uyarılmış Potansiyeller ve Kayıt Periyotları**

Her kayıt oturumunda, aşağıdaki potansiyeller bir set halinde kaydedildi:

1-ABR (Kısa Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller)

2-MLR (Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller)

3-VEP (Görsel Uyarılmış Potansiyeller)

4-AVL (Sol İşitsel ve Görsel Etkileşim Potansiyelleri)

5-AVR (Sağ İşitsel ve Görsel Etkileşim Potansiyelleri)

Ayrıca, kaydedilmiş olan potansiyeller kullanılarak fark potansiyelleri hesaplandı:

1-BDP (İki Kulak Etkileşim Potansiyeli)

2-BoDP (İki Göz Etkileşim Potansiyeli)

3-AVint (İşitme ve Görme Etkileşim Potansiyeli)

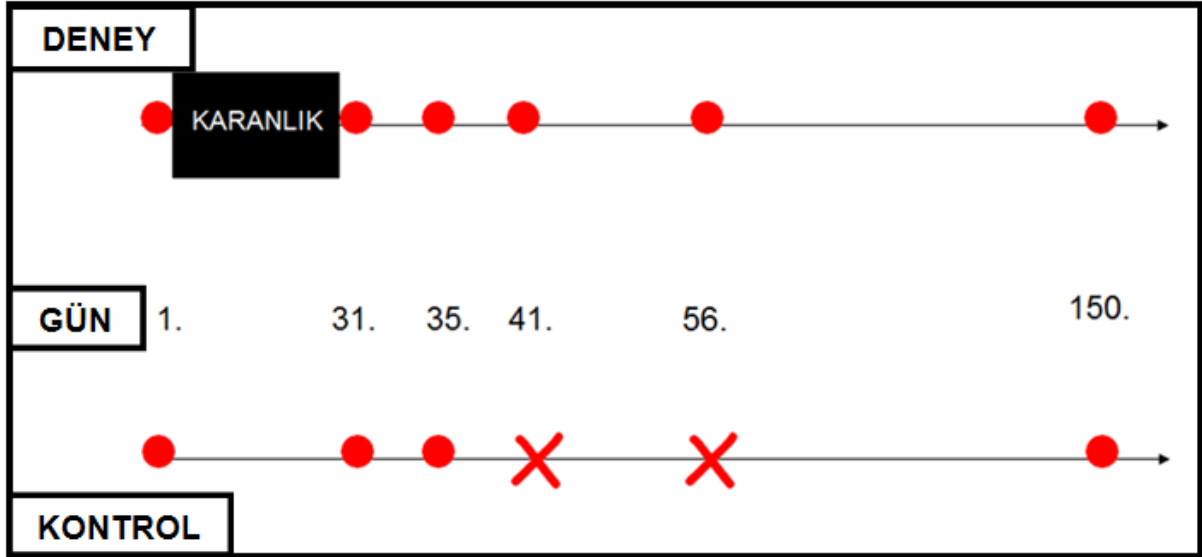
Bu kayıt seti deney grubundaki kobaylar için:

1. gün (karanlık öncesinde); 31. gün; 35. gün; 41. gün; 56. gün ve 150. günlerde tekrarlandı.

Aynı kayıt seti kontrol grubundaki kobaylar için:

1. gün, 31. gün, 35. gün ve 150. günde tekrarlandı.

Kontrol grubundaki kobayların 31. ve 35. gün kayıtlarında belirgin bir farklılık tespit edilememesi üzerine, 41. ve 56. gün kayıtlarına gerek duyulmadı (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Kayıtların zaman tablosu.

### 3.7. Kayıt Parametreleri

#### 3.7.1 Ortak Özellikler

- Tüm kayıtlarda 50 Hz notch filtre kullanıldı.
- Tüm kayıtlarda amplifikatör kazancı (gain) 5000 olarak ayarlandı.
- Tüm grafiklerde yatay eksen milisaniye (ms) cinsinden zamanı, dikey eksen ise mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) cinsinden genliği temsil etmektedir.
- Her uyarılmış potansiyel için uyarı (stimulus) zamanı, kesikli çizgiyle gösterildi.
- Monopolar kayıtlarda 2 numaralı elektrot, ortak referans elektrot olarak kullanıldı.
- Tüm kayıtlar için reddetme eşiği (rejection treshold)  $350 \mu\text{V}$  olarak belirlendi ve gerekli olduğu durumlarda yazılım aracılığıyla bu değer de değiştirilebildi.

#### 3.7.2. ABR

- 3 kanal kaydedildi (Monopolar olarak 3., 4. ve 5. elektrotlar).
- Uyarılar Arası Zamanlama (ISI, inter stimulus interval): 50 ms
- Örnekleme Aralığı (SI, sampling interval):  $50 \mu\text{s}$
- Yüksek Geçiren Filtre: 159 Hz
- Alçak Geçiren Filtre: 3000 Hz
- Ortalama Sayısı: 2000

#### 3.7.3 MLR

- 5 kanal kaydedildi (Monopolar olarak 3., 4. ve 5. elektrotlar, bipolar olarak da 6-7 ve 8-9).
- Uyarılar Arası Zamanlama (ISI, inter stimulus interval): 500 ms

- Örnekleme Aralığı (SI, sampling interval): 250  $\mu$ s
- Yüksek Geçiren Filtre: 5.31 Hz
- Alçak Geçiren Filtre: 500 Hz
- Ortalama Sayısı: 300

#### **3.7.4 VEP**

- 5 kanal kaydedildi (Monopolar olarak 3., 4. ve 5. elektrotlar, bipolar olarak da 6-7 ve 8-9).
- Uyarılar Arası Zamanlama (ISI, inter stimulus interval): 2000 ms
- Örnekleme Aralığı (SI, sampling interval): 3000  $\mu$ s
- Yüksek Geçiren Filtre: 1.59 Hz
- Alçak Geçiren Filtre: 70 Hz
- Ortalama Sayısı: 250

#### **3.7.5. AVL ve AVR**

- 1 kanal kaydedildi (Bipolar olarak 6-7 veya 8-9).
- Uyarılar Arası Zamanlama (ISI, inter stimulus interval): 2000 ms
- Örnekleme Aralığı (SI, sampling interval): 3000  $\mu$ s
- Görsel uyarı işitsel uyarıdan 24 ms sonra verildi.
- Yüksek Geçiren Filtre: 1.59 Hz
- Alçak Geçiren Filtre: 70 Hz
- Ortalama Sayısı: 300

### **3.8. Duyu İçi ve Duyular Arası Etkileşimlerim Hesaplanması**

Duyu içi (intra sensory) ve duyular arası (inter sensory) etkileşimler, kaydedilen potansiyellerin yardımıyla hesaplandı.

#### **3.8.1. Duyu İçi Etkileşimler (Intra Sensory Interactions)**

Bölüm.2.5.4'te de belirtildiği gibi işitme duyusu için BDP, monaural uyarımla oluşan sağ ve sol işitsel yanıtların toplamının, binaural uyarı sonucu oluşan yanıtın çıkarılması ile hesaplanır. Görme duyusu için BoDP, monokuler uyarımla oluşan sağ ve sol görsel yanıtların toplamının, binokuler uyarı ile oluşan yanıtın çıkarılması ile elde edilir.

#### **3.8.2. Duyular Arası Etkileşimler (Inter Sensory Interactions)**

Bölüm.2.5.5'te de belirtildiği gibi görsel ve işitsel uyarıların, ayrı ayrı oluşturdukları yanıtların toplamının, birlikte uygulanmaları durumunda oluşturacakları yanıtın çıkarılması ile elde edilir. Bu fark sinyalinin elde etmek için birlikte verilen uyarılar arasında belirli bir geciktirme (shift) olması gerekliliği literatürde belirtilmiştir (25). Bu çalışmada da intersensory etkileşimi ortaya çıkarmak için görsel uyarı, işitsel uyarıdan 24 ms geç uygulanmıştır.

### **3.9. İstatistiksel Analiz**

Kayıtlarının tamamlanmasının ardından, deney ve kontrol gruplarının datası, hem bireysel olarak hem de ortalamalar halinde değerlendirilmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarda, ortalamalar üzerinden yapılan karşılaştırmalara çok sık rastlanmaktadır (2, 25, 46). Gruplar arasındaki ilk gün de var olan farkın karşılaştırmaları etkilememesi için öncelikle hiçbir müdahalenin olmadığı ilk gün kayıtları, tüm günlerden ayrı ayrı çıkarılmıştır. Sonrasında bireylerin ortalaması olan averajlar (grand average), deney ve kontrol olarak karşılaştırılmış ve farkları alınmıştır. Ardından iki ortalama arasındaki farkın anlamlılığını değerlendirmek açısından Mann-Whitney U testi kullanılarak, bu farkların anlamlılığı değerlendirilmiştir. Farklı günlerdeki kayıtlar ayrı ayrı karşılaştırılmış ve o günlere ait ortalamayı oluşturan bireysel değerler kullanılarak, standart hatalar (SE, standard error) da hesaplanmıştır. Sonuç olarak yapılan analizlerle, tespit edilen değişimlerden istatistiksel olarak anlamlı olanlar tespit edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kayıt Planlaması

Çalışmaya dahil edilen, deney ve kontrol grubundaki kobaylardan 3. bölümde bahsedildiği şekilde görsel ve işitsel uyaranlar ile sağ, sol, çift yön ABR, MLR, VEP, AVL, AVR kaydedildi ve bu potansiyeller kullanılarak BDP, BoDP, AVint hesaplandı. Bu kayıt seti aşağıda belirtilen günlerde tekrarlandı (Bkz. Şekil 3.14).

**1. Gün Kayıtları:** Deney ve kontrol grubundaki kobayların çalışmaya katıldıkları ilk güne ait potansiyelleri kaydedildi. 1. gün kayıtları sayesinde, deney ile kontrol grubu arasındaki farkları ve grup içi olası değişimleri görebilmek için referans potansiyeller elde edilmiş oldu. Kayıtların sonrasında deney grubu karanlığa bırakıldı ve 30 gün karanlıkta bekletildi.

**31. ve 35. Gün Kayıtları:** Deney grubunun 30 gün karanlıkta kalması sonucunda, deney ve kontrol grubundan tüm potansiyeller tekrar kaydedildi. Deney grubuna ait 31. gün kayıtları, ilk gün kayıtları ile karşılaştırılarak karanlığın akut etkileri hakkında fikir sahibi olunurken, aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırılarak, değişimlerin karanlığa bağlı olduğu doğrulandı. Bu kayıtların tamamlanmasını takiben deney grubu da kontrol grubu ile tamamen aynı şartlarda aydınlıkta tutuldu. 31. gün kayıtlarından 4 gün sonra deney ve kontrol grubu için tüm kayıtlar tekrarlandı ve bu 35. gün kayıtları sayesinde, tespit edilen değişimlerin kalıcı olup olmadığı gözlenmeye başlandı.

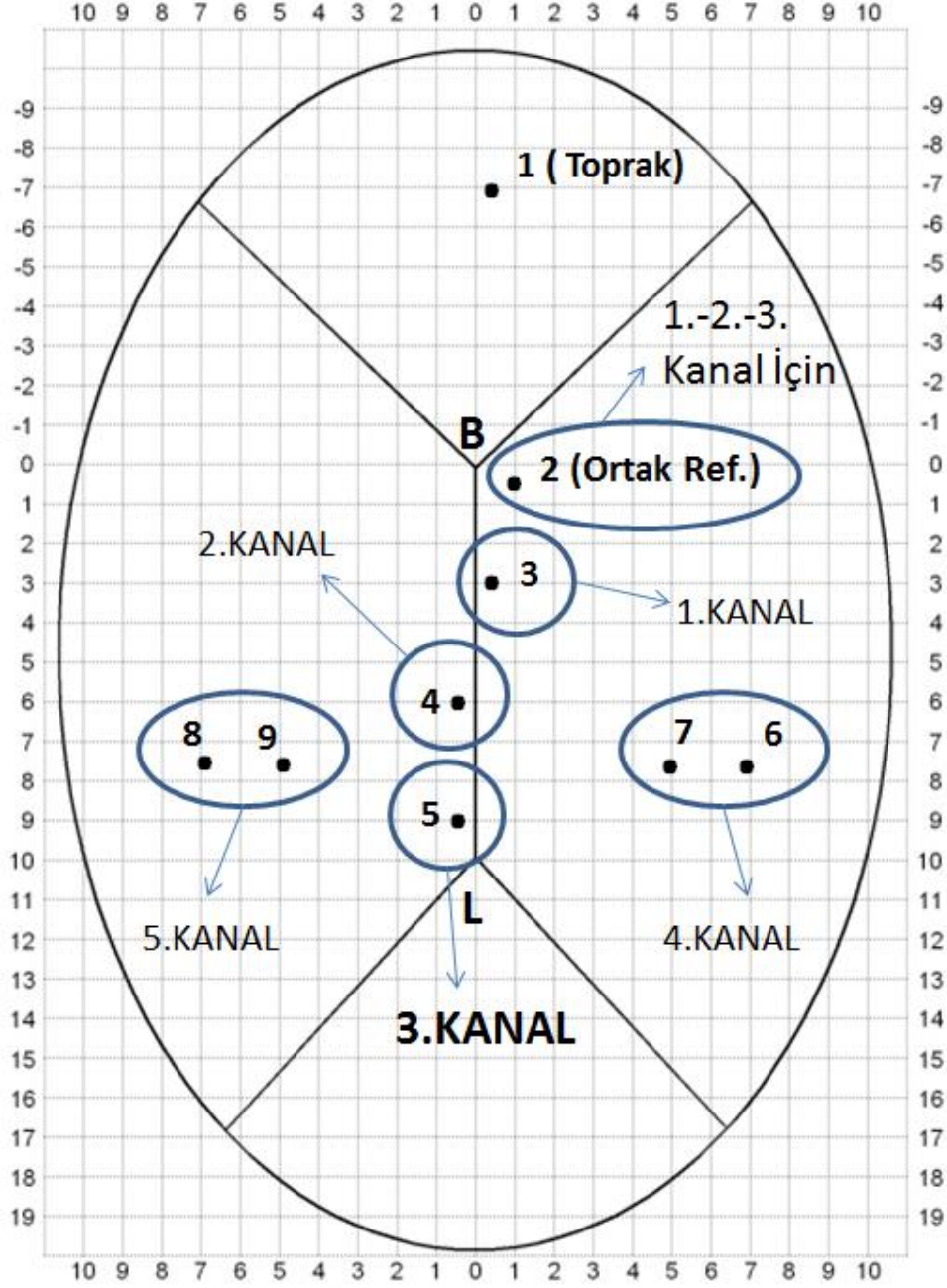
**41. ve 56. Gün Kayıtları:** 35. gün kayıtlarından 6 ve 21 gün sonra deney grubundan tüm potansiyeller tekrar kaydedildi. 35. gün kayıtlarına kadar kontrol grubuna ait potansiyellerde herhangi bir değişim gözlenmediği için kontrol grubunda 41. ve 56. günlerdeki kayıtlar tekrarlanmadı.

**150. Gün Kayıtları:** 56. gün kayıtlarından 94 gün sonra, deney grubunda tespit edilen kalıcı değişimlerin halen devam edip etmediğini gözlemek amacı ile 150. günde deney ve kontrol grubu için tüm kayıtlar tekrarlandı.

Bu bölümde sırasıyla, bahsedilen günlerde elde edilen potansiyellerin ortalamaları ve buna bağlı hesaplanan potansiyeller sunuldu. Sonrasında elde edilen veriler ışığında tespit edilen değişimler ile yapılan istatistiksel çalışmalar aktarıldı.

## 4.2. Kaydedilen Potansiyeller

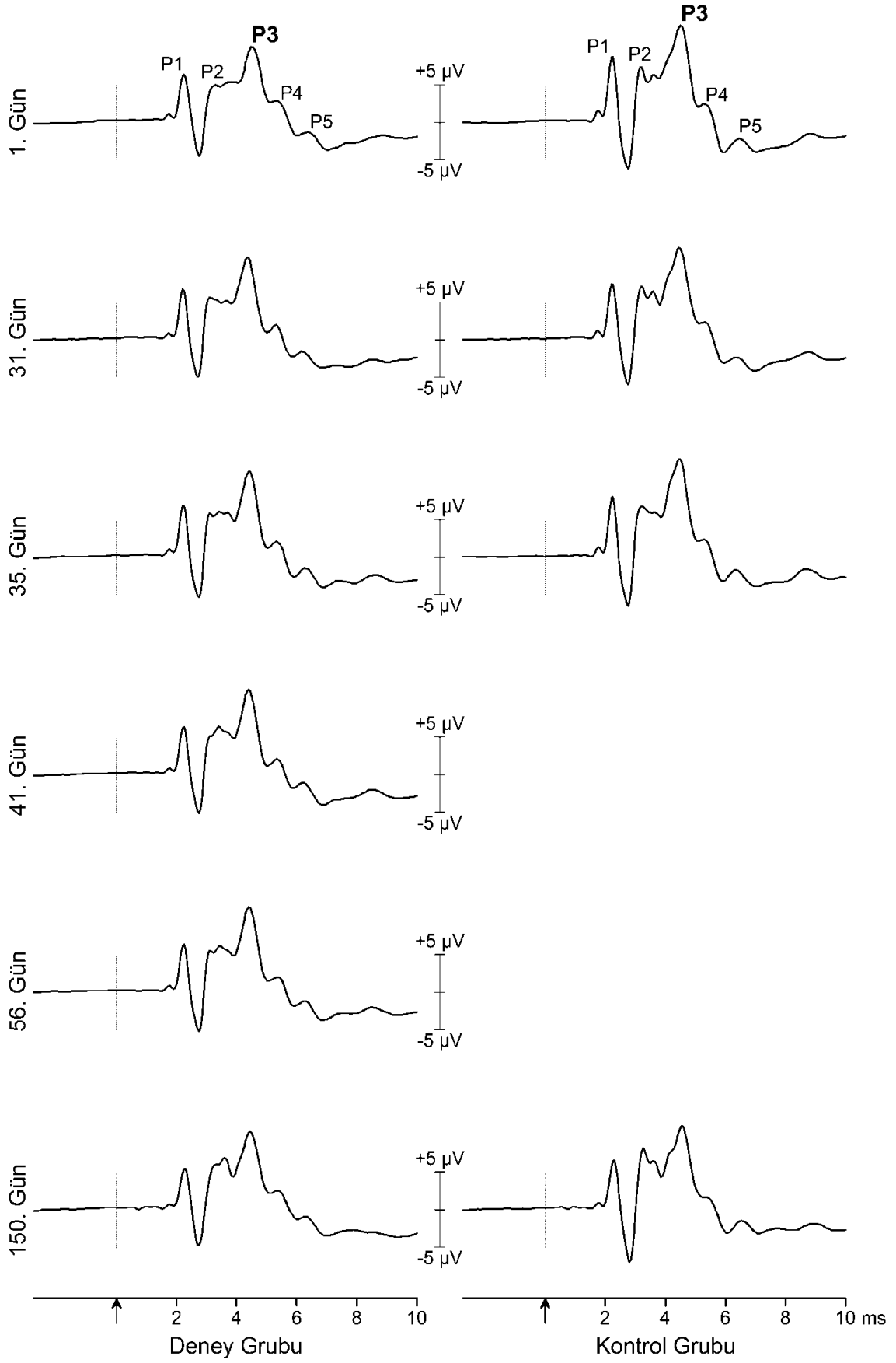
Kobaylar stereotaksik ameliyat sonrası, 5 kanaldan kayıt alınabilir duruma getirildi (Şekil 4.1). Farklı EP'ler için farklı sayıda kanal kullanıldı.



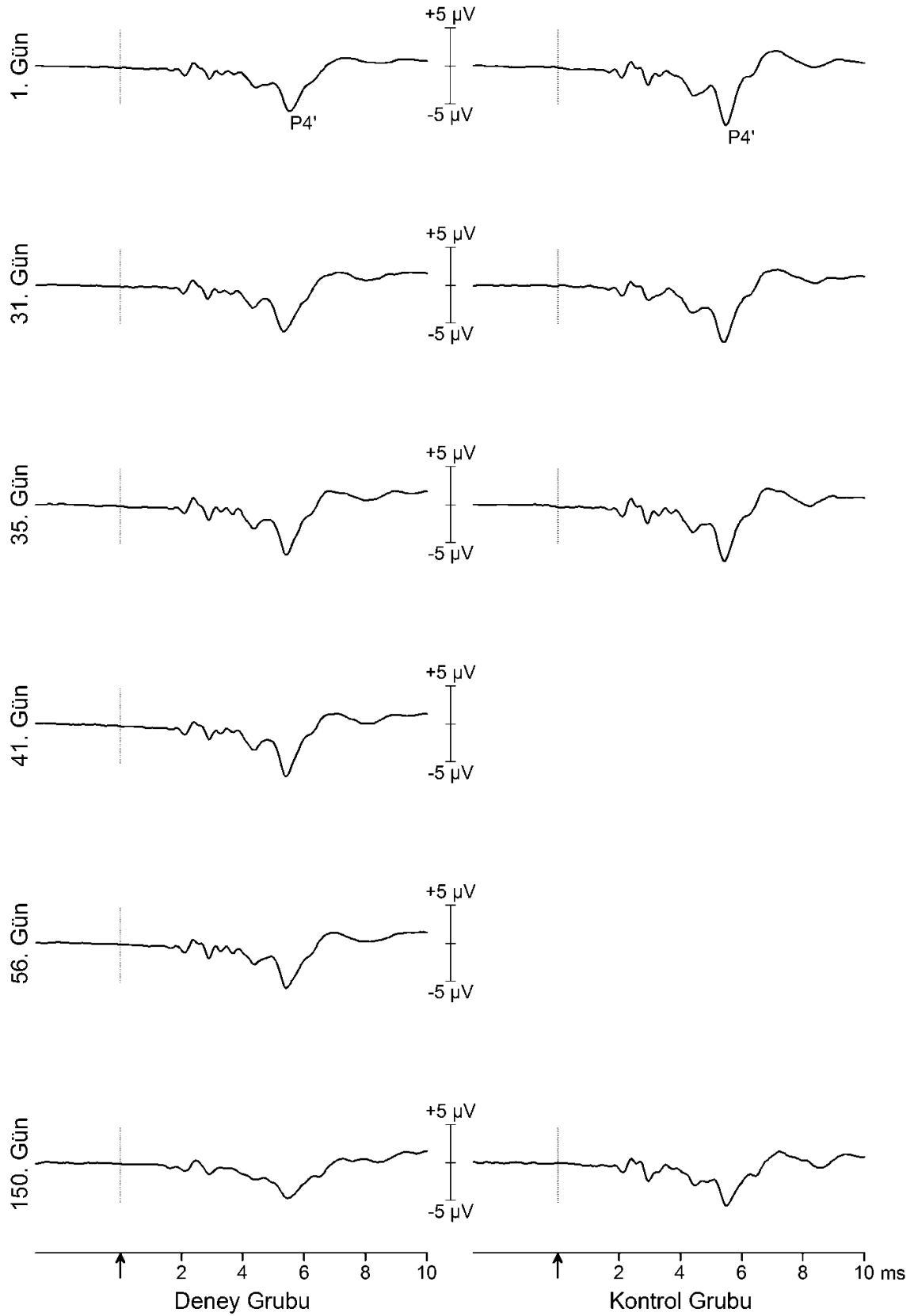
**Şekil 4.1.** Kayıtlar için yerleştirilen elektrotların hangi kanallara karşılık geldiğinin gösterildiği ameliyat formu.

#### **4.2.1. ABR**

ABR en az 2000 ortalama ile 3 kanal ve monopolar olarak kaydedildi (Bkz Bölüm.3.7.2). Elde edilen potansiyellerden genliğin en büyük olduğu 3. kanalın verileri kullanıldı. Binaural ABR'nin (Şekil 4.2). ve hesaplanan BDP'nin ortalama potansiyelleri, günlere göre deney ve kontrol grupları ayrı ayrı olmak üzere çizdirilip, değerlendirildi (Şekil 4.3).



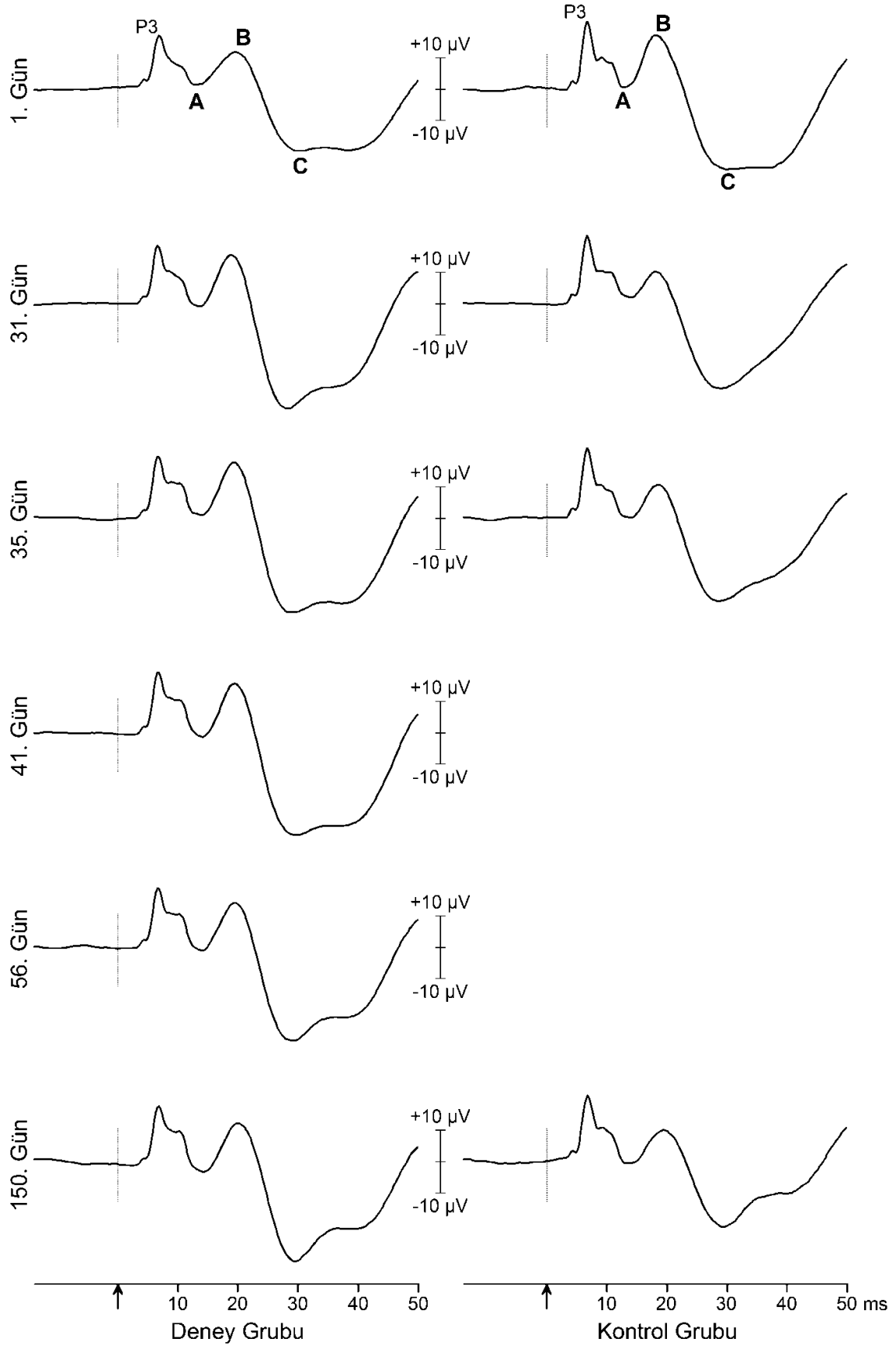
**Şekil 4.2.** Kobaylara ait binaural ABR potansiyellerinin ortalamaları.



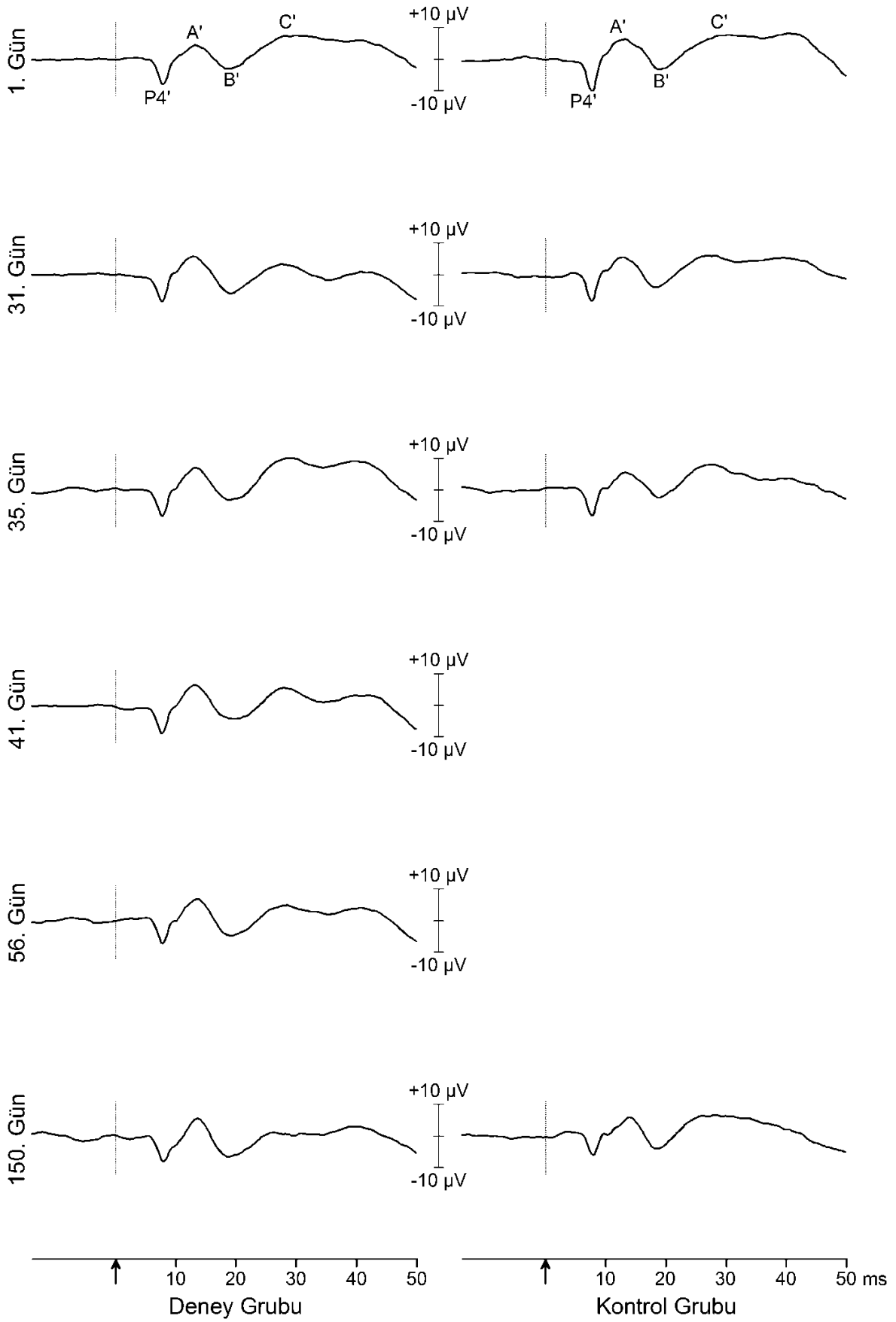
**Şekil 4.3.** Kobay ABR'si kullanılarak hesaplanan BDP potansiyellerinin ortalamaları.

#### **4.2.2. MLR**

MLR en az 300 ortalama ile 5 kanal olarak kaydedildi (Bkz Bölüm.3.7.3). Literatürle uyumlu, en büyük genlikli potansiyellere sahip olması nedeniyle, monopolar olan 3. kanalın verileri kullanıldı. Binaural uyarı ile kaydedilen MLR'nin (Şekil 4.4) ve hesaplanan BDP'nin ortalama potansiyelleri, günlere göre deney ve kontrol grupları ayrı ayrı olmak üzere çizdirilip, değerlendirildi (Şekil 4.5).



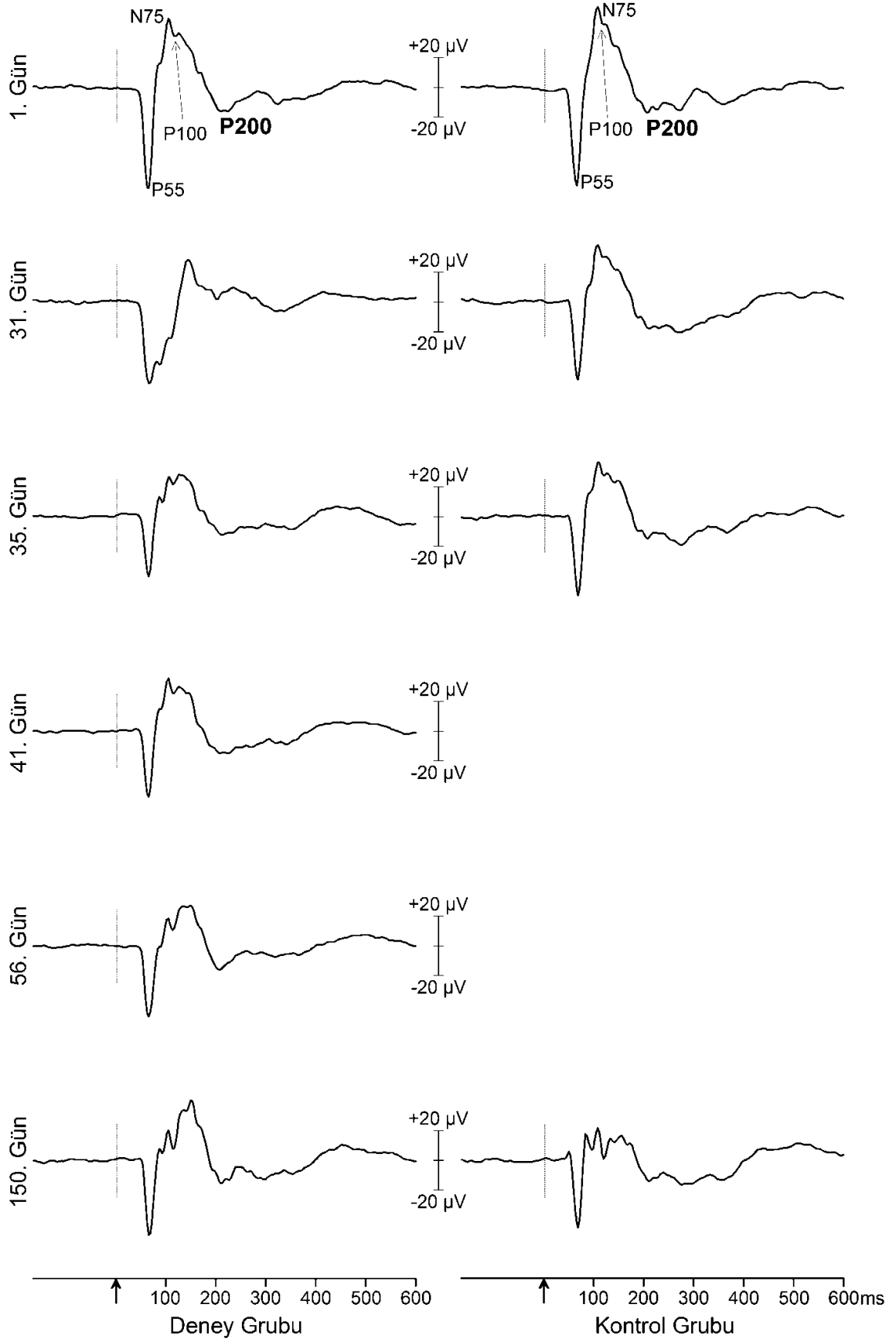
**Şekil 4.4.** Kobaydan elde edilen binaural MLR potansiyellerinin ortalamaları.



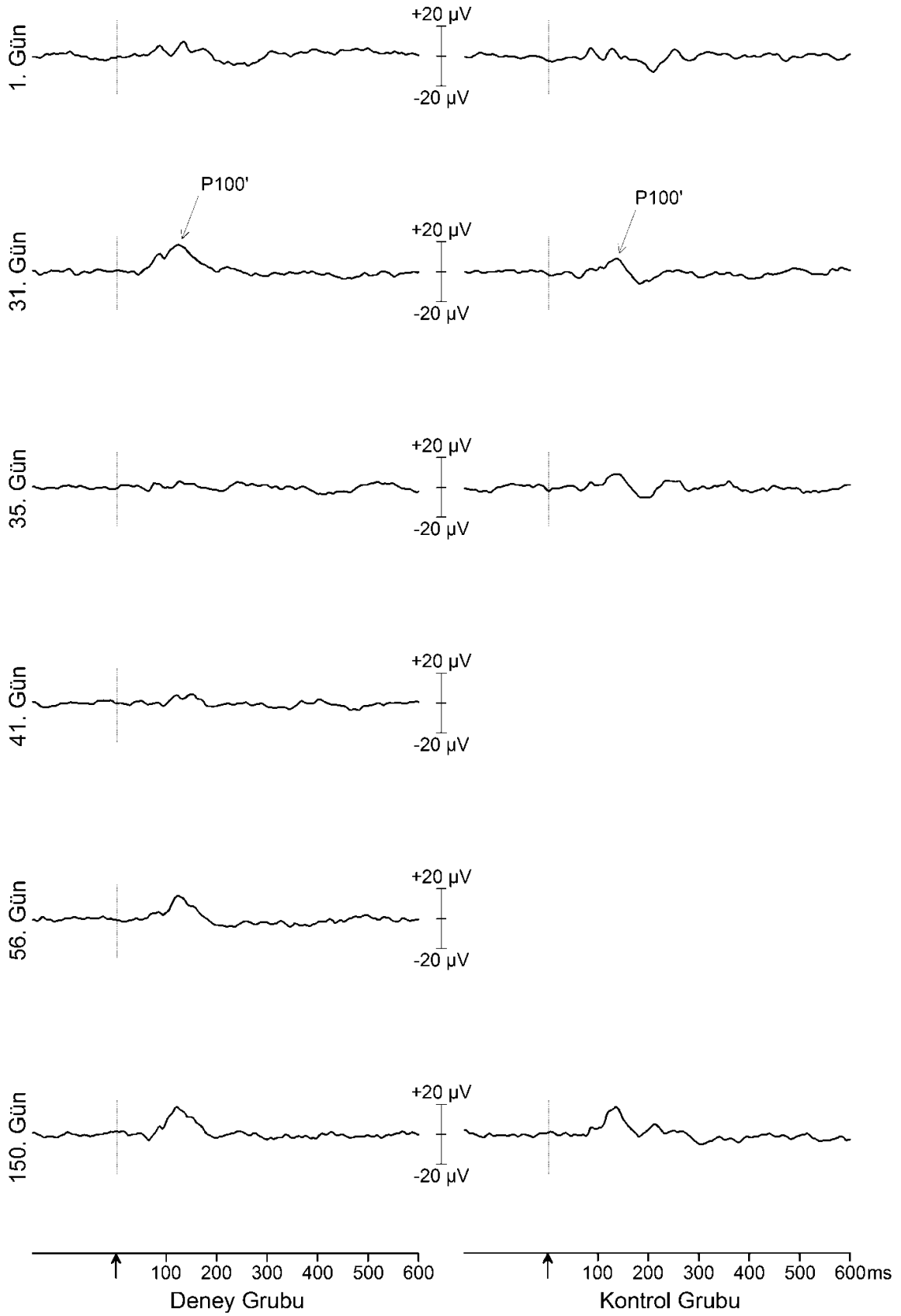
**Şekil 4.5.** Kobay MLR'si kullanılarak hesaplanan BDP'lerin ortalamaları.

### **4.2.3. VEP**

Kobay VEP'i en az 300 ortalama ile 5 kanal olarak kaydedildi (Bkz Bölüm.3.7.4). Literatürle uyumlu, en büyük genlikli potansiyellere sahip olması nedeniyle, monopolar olan 3. kanalın verileri kullanıldı. Binoküler uyarımla elde edilen VEP'nin (Şekil 4.6) ve hesaplanan BoDP'nin ortalama potansiyelleri, günlere göre deney ve kontrol olarak çizdirilip değerlendirildi (Şekil 4.7).



**Şekil 4.6.** Kobaydan kaydedilen Binoküler VEP'lerin ortalamaları.



**Şekil 4.7.** Kobay VEP'ye ait BoDP'lerin ortalamaları.

### 4.3. Potansiyeller Üzerinde Yapılan Değerlendirmeler

Tezin amaçları doğrultusunda tamamlanan kayıtların ardından, öncelikle potansiyellerin ortalamaları alındı. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve istatistiksel karşılaştırma yapabilmek için literatürden edinilen bilgiler doğrultusunda, uyarılmış potansiyelleri temsil etmek üzere en yaygın kullanılan dalgalar seçildi:

- ABR için P3 dalgası (Bkz. Şekil 4.2), ABR'ye ait BDP için ise P4' değerlendirmeye alındı (Bkz. Şekil 4.3).
- MLR için A, B, C dalgaları seçildi (Bkz. Şekil 4.4), MLR'nin BDP'si için de A', B', C' dalgalarının değerleri esas alındı (Bkz. Şekil 4.5).
- VEP için P200 dalgası seçildi (Bkz. Şekil 4.6), BoDP için ise referans dalga P100' kabul edildi (Bkz. Şekil 4.7).

Potansiyellerden seçilen dalgalar üzerinde genlik ve latans ölçümleri yapıldı ve tüm istatistiksel değerlendirmeler, ölçümle elde edilen bu sayısal veriler üzerinden tamamlandı.

#### 4.3.1. Latans Değerlendirmesi

Latans incelemesinin yapılabilmesi için, ilk olarak seçilen dalgaların latansları hesaplandı (Tablo 4.1). Latans değerlendirmesinde deney grubu, önce kendi içinde sonrasında ise kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ne grup içi ne de gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmediği için bulgularda latans karşılaştırmalarına dair bir grafiğe yer verilmedi.

**Tablo 4.1.** Kaydedilen uyarılmış potansiyellerden seçilen dalgaların zirvelerine ait latans değerleri.

ABR Latans Tablosu (ms)

ABR P3		
Gün	Deney	Kontrol
1	4.55±0.03	4.49±0.00
31	4.39±0.03	4.47±0.02
35	4.45±0.02	4.45±0.02
41	4.42±0.02	
56	4.46±0.03	
150	4.49±0.04	4.54±0.01

MLR Latans Tablosu (ms)

Gün	MLR A		MLR B		MLR C	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
1	13.47±0.25	13.95±0.34	19.61±0.37	18.78±0.48	30.42±0.47	30.02±0.77
31	13.64±0.26	14.19±0.41	19.09±0.30	18.51±0.62	28.39±0.22	28.97±0.42
35	13.79±0.29	14.14±0.37	19.47±0.28	18.53±0.59	29.42±0.25	28.51±0.54
41	14.39±0.32		19.52±0.27		29.87±0.39	
56	14.26±0.24		19.52±0.36		29.24±0.34	
150	14.19±0.21	14.03±0.40	19.65±0.38	19.21±0.60	29.24±0.34	29.46±0.49

VEP Latans Tablosu (ms)

VEP P200		
Gün	Deney	Kontrol
1	206.81±3.91	214.20±2.56
31	202.31±1.49	204.40±6.34
35	206.50±4.21	198.07±7.47
41	205.84±4.13	
56	212.41±3.79	
150	215.65±4.09	205.95±5.56

#### 4.3.2. Genlik Değerlendirmesi

Potansiyellerin karşılaştırılmasında kullanılacak ikinci parametre olan genlik değerleri de belirlenen dalgalar için ölçüldü.

ABR ve VEP için tek dalga seçildi ve bu dalganın genlik ölçümü için referans noktası sıfır olarak kabul edildi. Genlik değeri belirlenirken zirve ile sıfır hattı arasındaki (zero to peak) farkın ölçümü yapıldı.

MLR için ise birden çok dalga seçildi ve birbirini takip eden bu dalgaların genliğinin belirlenmesinde referans olarak bir önceki dalganın zirve değeri kabul edilip ölçüm yapıldı. Genlik değerleri zirveden zirveye (peak to peak) fark olarak belirlendi.

#### ABR Genlik Değerlendirmesi

ABR'nin P3 dalgasının genliği ölçüldü ve elde edilen sayısal değerler üzerinden deney grubu için karanlık öncesi ve sonrası olası değişimler değerlendirildi (Tablo 4.2). Aynı şekilde deney grubuna ait genlik değerleri, kontrol grubununki ile karşılaştırıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda 31. gün kayıtlarında, deney grubunun P3 dalgasının genliğinde 1  $\mu\text{V}$  bir büyüme gözlenirken, aynı büyüme kontrol grubunda gözlenmedi (Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10).

**Tablo 4.2.** Deney ve kontrol grubunda ABR P3 dalgasının günlere göre genlik değerleri.

ABR P3		
Gün	Deney	Kontrol
1	10.13 $\pm$ 0.94	12.85 $\pm$ 1.03
31	11.37 $\pm$ 1.03	12.56 $\pm$ 0.71
35	11.62 $\pm$ 0.88	13.41 $\pm$ 0.67
41	11.54 $\pm$ 0.80	
56	11.40 $\pm$ 0.97	
150	11.20 $\pm$ 1.19	11.03 $\pm$ 1.58

### MLR Genlik Değerlendirmesi

MLR'yi oluşturan A, B, C dalgalarının genlik değerleri; A zirvesinden B zirvesine A-B genliği şeklinde, B zirvesinden C zirvesine B-C genliği şeklinde ölçülmüştür (Tablo 4.3).

Deney grubuna ait A-B ve B-C genlik ölçümleri, öncelikle karanlık öncesi ve karanlık sonrası olarak değerlendirildi. Deney grubuna ait MLR dalgalarında, karanlık öncesine göre bir genlik büyümesinin olduğu belirlendi. MLR'nin A-B genliğinin 1. güne göre yaklaşık 5  $\mu$ V, B-C genliğinin ise 15  $\mu$ V kadar büyük olduğu tespit edildi (Şekil 4.8). Kontrol grubunun 31. gün kayıtlarına bakıldığında ise MLR potansiyellerinde bir küçülme olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda tespit edilen bu küçülme A-B ve B-C genlikleri için yaklaşık 5  $\mu$ V olarak hesaplandı (Şekil 4.9). Deney ve kontrol grubu arasındaki farklılığa bakıldığında ise:

- A-B ölçümü için deney ve kontrol grubu arasında ortalama 10  $\mu$ V'luk bir fark tespit edilirken,
- B-C genlik değeri için de deney ve kontrol grubu arasında yaklaşık 20  $\mu$ V'luk bir fark tespit edildi.

Deney ve kontrol grubu arasında söz konusu fark, tekrarlayan kayıtlarda aynı şekilde gözlemlendi (Şekil 4.10).

**Tablo 4.3.** Deney ve kontrol grubunda günlere göre MLR A-B ve MLR B-C tepeden tepeye genlik değerleri.

MLR Genlik Tablosu ( $\mu$ V)

Gün	MLR A-B		MLR B-C	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
1	12.41±2.47	20.21±5.34	33.96±5.96	49.38±7.23
31	17.93±4.54	15.43±3.85	50.12±6.53	44.21±6.56
35	19.54±4.57	16.92±5.82	50.84±8.23	42.74±6.01
41	18.90±4.05		50.64±6.73	
56	19.37±3.95		48.80±6.46	
150	17.34±4.66	14.35±3.56	45.88±12.92	34.14±5.25

### VEP Genlik Değerlendirmesi

VEP değerlendirilmesi için seçilen dalga olan P200 genlikleri ölçüldü ve deney ile kontrol grubu arasında, 31. gün kayıtları açısından yaklaşık 20  $\mu\text{V}$ 'luk bir fark tespit edildi (Tablo.4). Ancak bu fark tekrarlayan kayıtlarda gözlenmedi (Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10).

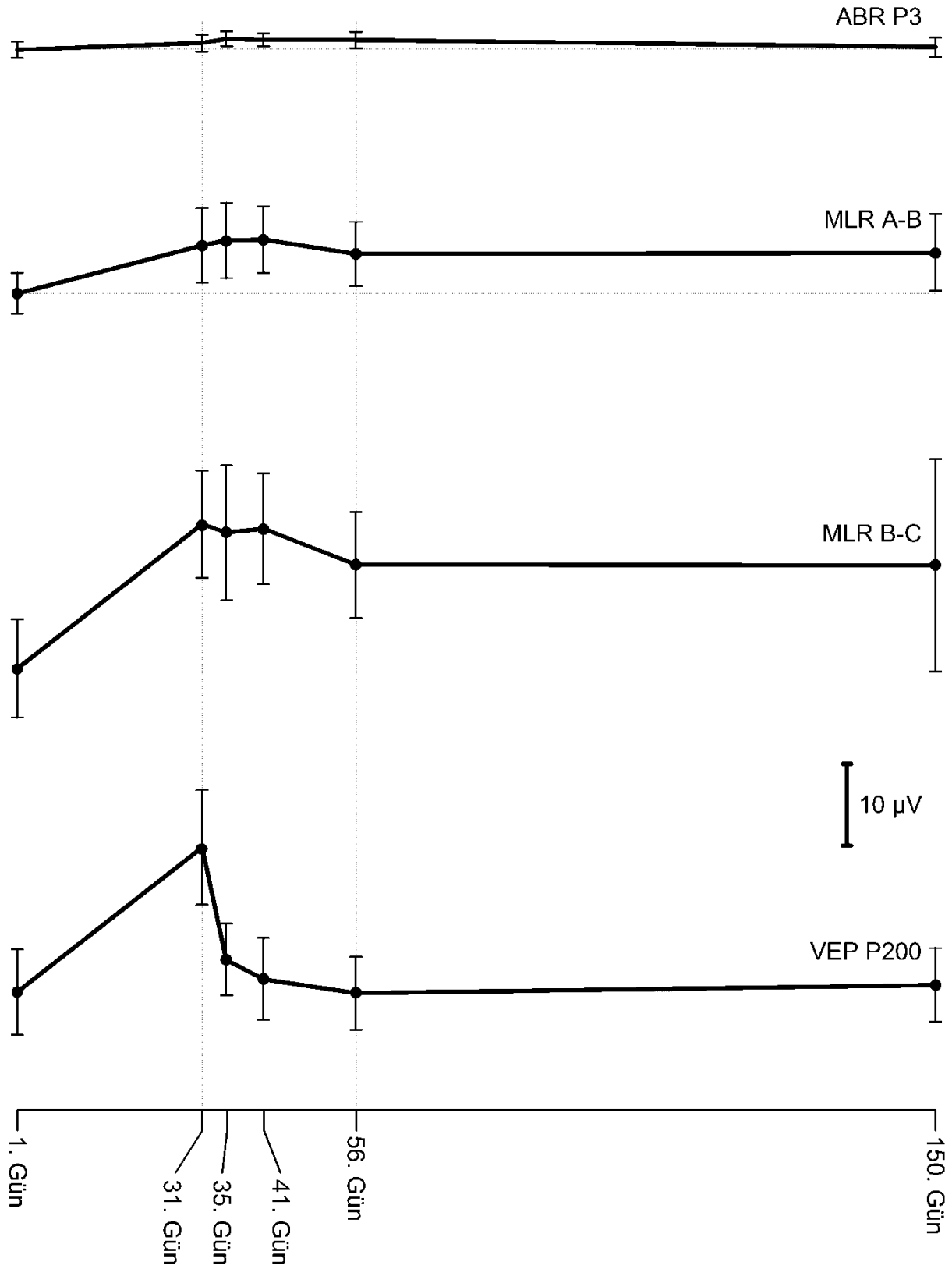
**Tablo 4.4.** Deney ve kontrol grubunda VEP P200 dalgasının günlere göre genlik değerleri.

VEP Genlik Tablosu ( $\mu\text{V}$ )		
VEP P200		
Gün	Deney	Kontrol
1	-20.93 $\pm$ 5.22	-20.57 $\pm$ 4.72
31	-3.17 $\pm$ 6.99	-23.98 $\pm$ 2.90
35	-17.20 $\pm$ 4.42	-21.38 $\pm$ 1.77
41	-19.10 $\pm$ 4.99	
56	-21.83 $\pm$ 4.44	
150	-18.92 $\pm$ 4.47	-17.96 $\pm$ 6.06

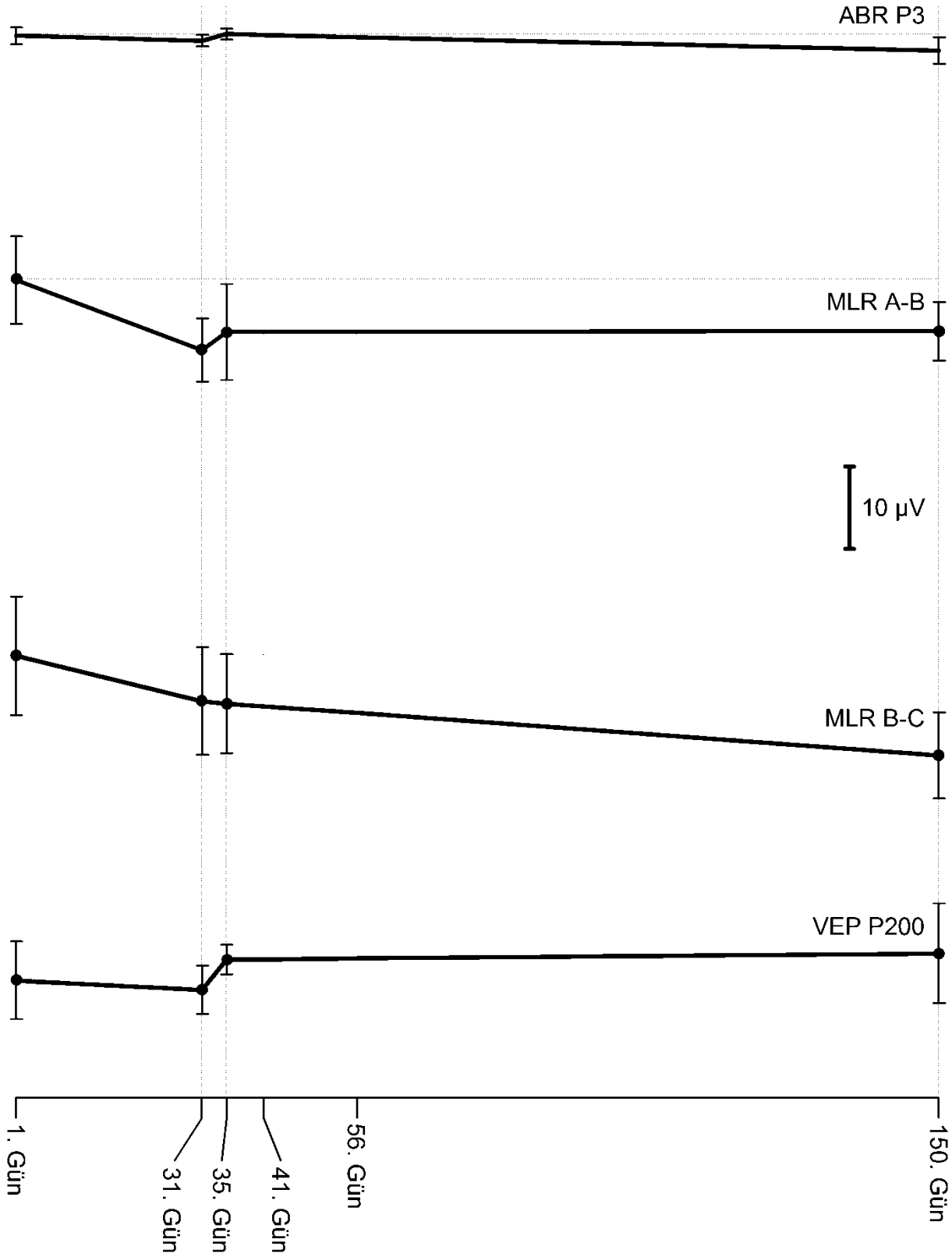
### BDP, BoDP ve AVint Genlik Değerlendirmesi

Çalışmada hesaplanan BDP ve BoDP'ler için seçilen dalgalar üzerinden yapılan ölçümlerin, gerek latans gerek genlik değerlendirmelerinde deney ve kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Intra modal etkileşimlerde genel olarak hiçbir değişimin gözlenmemiş olması nedeniyle, hesaplanan potansiyellerle ilgili herhangi bir sayısal değere bulgularda yer verilmedi.

Kaydedilen AVint potansiyelleri muhtemelen kobayların yaşı nedeniyle, ortalaması alınarak, ölçüm yapılabilecek seviyede bir standardizasyon göstermedi. Bu nedenle inter modal etkileşimlere ait potansiyellere de bulgularda yer verilmedi.



**Şekil 4.8.** Deney grubunun EP'lerinden seçilen dalgalarda günlere göre genlik değişimleri.



**Şekil 4.9.** Kontrol grubunun EP'lerinden seçilen dalgalarda günlere göre genlik değişimleri.

#### 4.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Genel olarak Şekil 4.8 ve Şekil 4.9 birlikte değerlendirildiğinde, deney grubunda MLR potansiyellerinde oldukça büyük bir genlik artışı fark edilirken, aynı genlik artışı kontrol grubu potansiyellerinde gözlenmemekte, aksine kontrol grubunda MLR potansiyellerinin genliği düşmektedir. Deney grubunda, ABR dalgasında kontrol grubuna göre küçük bir genlik artışı gözlenirken, VEP potansiyellerinde 31. gündeki değişimin ilerleyen kayıtlarda kaybolduğu izlenmektedir.

Tüm bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlılığının değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Bu değerlendirme yapılırken kullanılacak yöntem, deney ve kontrol grubunu karşılaştırmak olacaktır. Karşılaştırma sayesinde değişimin büyümeden mi yoksa karanlıktan mı kaynaklandığı konusunda fikir yürütülebilecektir. İki grubun zaman içindeki değişimlerini karşılaştırmak için, bu iki grubun ilk günlük farklarının bilinmesi gerekir. Çalışmanın başında alınan 1. gün kayıtları sayesinde deney ve kontrol grubunun ilk gün farklılıkları hesaplanabilmektedir. İlk gün sonrası kayıtların bu farklılıktan bağımsız olarak karşılaştırılabilmesi için 1. güne normalizasyon şeklinde isimlendirilebilecek bir işlem ile grupların başlangıç günlerindeki potansiyeller eşitlenecektir. 1. güne normalizasyon işlemi için en pratik yöntem ilk güne ait değerlerinin, tüm günlerden çıkarılmasıdır.

Bu çalışmada farklılık, genlik değerlendirmesinde tespit edildiği için ilk güne ait genlik değerleri sonraki günlerin tamamından çıkarıldı. Bu işlem sonrasında her gün için deney grubu ile kontrol grubu arasındaki fark hesaplandı. İlk günün çıkarılması ile deney ve kontrol grubu arasında ilk günden kaynaklanan farklılardan arınan veri, fark alma işlemi sayesinde de büyümeye bağlı değişimlerden arındırıldı.

Bu şekilde elde edilen farklar, tamamen karanlığın etkisi şeklinde değerlendirildi. Karanlığın etkisi ile ortaya konan bu farklar üzerinde, Mann-Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede (Tablo 4.5):

- Deney grubuna ait ABR'nin P3 dalgasının genliğinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği,
- Deney grubuna ait MLR'nin AB ve BC genliklerinde, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı, çalışmanın sonuna kadar varlığını sürdüren bir farkın bulunduğu,

- Deney grubuna ait VEP'in P200 dalgasında, kontrol grubuna göre 31. günde tespit edilen değişimin, istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu fakat bu değişim süreklilik göstermediği, ortaya konmuştur (Şekil 4.10).

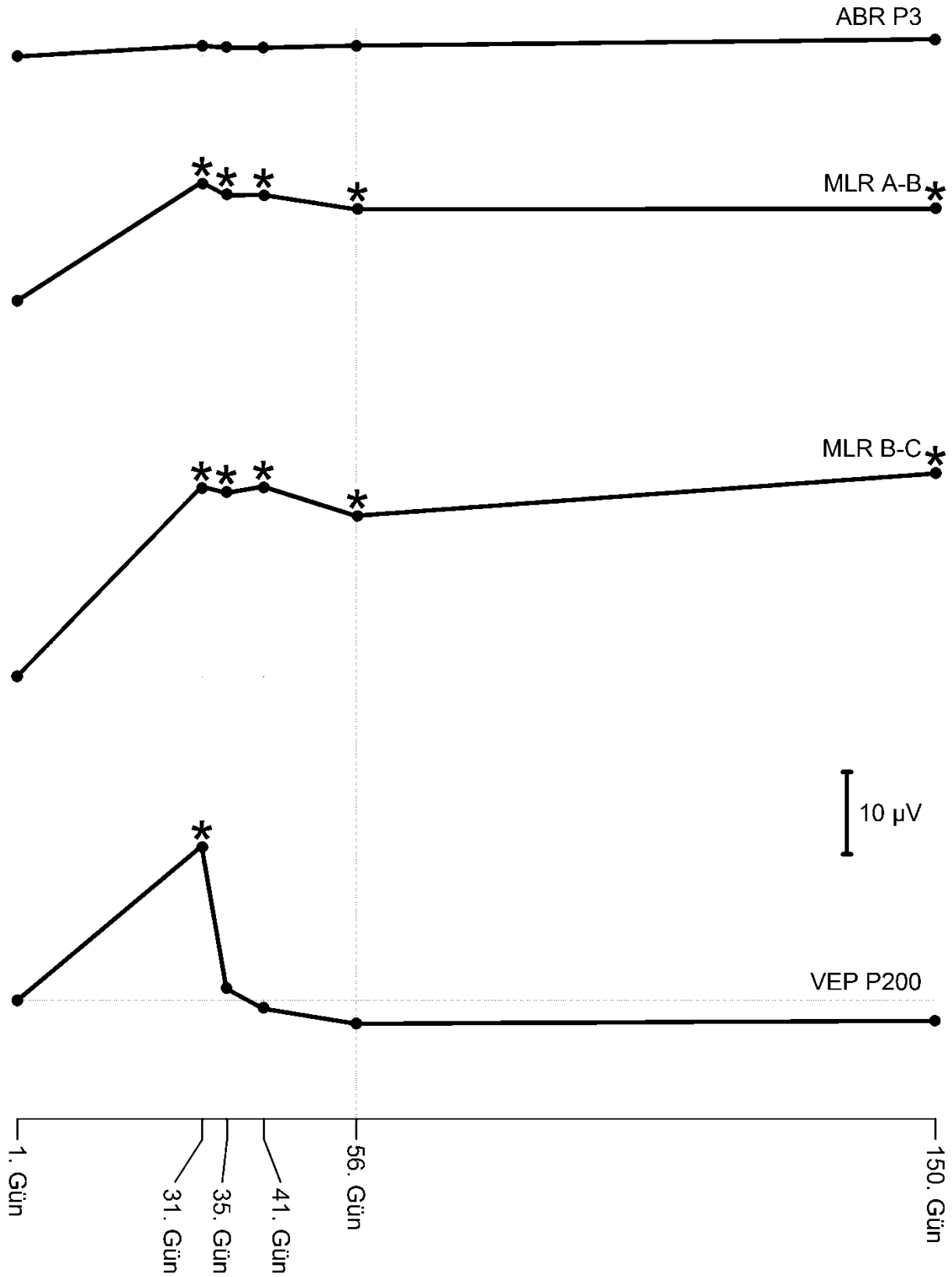
**Tablo 4.5.** Deney ve kontrol grubuna ait seçilmiş potansiyellerin genlik farkları aşağıda sunulmuştur. İlk günlere ait potansiyeller diğer günlerden çıkarıldığı için iki grup arasındaki farkın karanlık dışı bir duruma bağlı olma olasılığı dışlanmıştır. Bu farklılardan istatistiksel olarak anlamlı olanlar yanlarında P değerleri ile aktarılmıştır.

Genlik (Fark) Tablosu ( $\mu\text{V}$ )

Gün	ABR P3	MLR A-B	MLR B-C	VEP P200
31	1.40	14.43 (P = 0.045)	23.09 (P = 0.017)	18.79 (P = 0.007)
35	1.10	12.79 (P = 0.017)	22.35 (P = 0.004)	1.44
41	1.10	12.91	23.14	-0.99
56	1.36	11.11	19.56	-2.84
150	2.10	11.19 (P = 0.008)	24.69 (P = 0.008)	-2.47

Çalışmada 41. ve 56. günlerde kontrol grubundan kayıt alınmadığı için kontrol grubuna ait veri bulunmamaktadır. Bu günlere ait veriler interpolasyonla hesaplanmış ancak istatistiksel değerlendirmeye gerçek veri olmadığı için tabi tutulmamıştır. Bu nedenle Tablo 4.5'te 41. ve 56. günlere denk gelen gri satırlarda fark genlikleri verilse de istatistiksel analize tabi tutulmadığı için p değeri verilmemiştir.

Tüm verilerle yapılan analizlerin sonucunda ortaya çıkan tablo ve grafiklerin ne anlama geldiği konusundaki görüşlere Bölüm.5'te yer verilecektir.



**Şekil 4.10.** Deney ve kontrol grubunun genlik değişimleri arasındaki farklar (\*Tablo 4.5'te belirtilen P değerlerine göre anlamlı olan değerler).

## 5. TARTIŞMA

Duyusal sistemlerin yaşam açısından önemi düşünülürken, gelişmelerini incelemek ve sağlıklı bir şekilde gelişmelerini takip edebilmek önem kazanmaktadır. Aynı şekilde, sağlıklı olmalarına engel olabilecek herhangi bir durumun tespiti de oldukça önemlidir. Bu nedenle 1950'den sonra, duyuyla ilişkili çalışmalara verilen önem artmış, duyu organlarının, özellikle de görme ve işitme duyu organlarının gelişmesini olumsuz yönde etkileyebilecek faktörleri anlamaya yönelik pek çok araştırma yapılmıştır (14, 15, 16, 17, 21, 24, 32, 38, 44, 45, 46, 47, 69). Yapılan pek çok çalışma ile duyu organlarının, gerek morfolojik gerekse fonksiyonel olarak sağlıklı bir şekilde gelişmesinde, uyarının önemi vurgulanmıştır (58, 60, 61, 67). Birçok çalışma uyarın mahrumiyetinde doğan canlıların, doğumdan sonra belli süre içinde uyarınla karşılaşmazsa, bu uyarınla ilişkili fonksiyonlarının geri dönüşsüz olarak kaybolduğunu, beyinde o fonksiyonla ilişkili bölgenin başka fonksiyonlar edindiğini göstermiştir (60, 61, 132). Söz konusu fonksiyonun edinilememesi bazen bir inhibisyonla ibaretken, bazı durumlarda tamamen nöral yolların oluşmaması şeklinde olabilir (64). Örneğin karanlıkta doğmuş ve büyümüş hayvanlarda görme fonksiyonu oluşmazken, doğum öncesi dönemde gözleri çıkarılan hayvanlarda, otonomik uyarınların da kaybolması sonucu optik kiazmanın dahi oluşmadığı gösterilmiştir (6). Bir diğer çalışmada da çıkarılan ganglion hücrelerinin uyarısını taklit eden elektriksel uyarınların verilmesi durumunda, görsel yolun yine normal şekilde oluşabildiği gösterilmiştir (132). Bu şekilde, sadece fonksiyonel değil aynı zamanda anatomik organizasyonda da uyarının etkisi vurgulanmakta, dış uyarınlar haricinde, ganglion hücrelerinden kaynaklanan otonomik uyarınların da katkısından söz edilmektedir. Uyarın yoksunluğunun dinamik özelliklerinin de gözlemlendiği, oluşan değişimlerin geri dönüşlü veya geri dönüşsüz olması için gerekli kritik zamanlara dair bilgilere yer verilen çalışmalar da mevcuttur (42, 131). Söz konusu çalışmalar gelişime odaklanmış, duyunun gelişimi esnasında uyarın yoksunluğu şeklindeki deney düzeni dizaynı ile araştırmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalar ışığında; gelişimde en önemli parametrenin genetik kod olduğu düşüncesi, vücudun büyük bölümü için doğru kabul edilebilirken, sinir sistemi için geçerli olmadığını söylemek çok da yanlış olmaz. Sinir sisteminin bu farklılığı, gerek son dönem genetik çalışmaları ile gerekse sözü edilen yoksunluk çalışmaları ile pek çok kez vurgulanmıştır. Sinir sisteminin gelişimde, genetik kodun bir yönlendirme görevi olsa

bile, rastlantısal olan çevresel etkilerin rolü de fazlaca ön plana çıkmaktadır (59, 60, 61).

Çevresel faktörlerin gelişimi yönlendirmesini sağlayan, elbette beynin plastik yapısıdır. Yeniden şekillendirilebilme olarak da tanımlanabilen plastisite yeteneği, beyne içinde bulunacağı durumlara göre yeni fonksiyonlar kazanabilme becerisi sağlayan temel özelliktir. Genetik bir yönlendirme olmasına rağmen, ışığın bulunmadığı ortamda görsel sistemin gelişmemesi, hiçbir fonksiyonun beyin için vazgeçilmez olmadığına bir göstergesidir. Beyin; bir fonksiyonun kullanılamayacağı bir ortamda geliyorsa, o fonksiyonu kazanmanın anlamlı olmayacağı konusunda muhasebesini yaparak, fonksiyon için görevlendirilmesi gereken nöronları, tereddüt etmeden başka işlerde kullanabilmektedir. Yani beynin plastik yapısı sayesinde elde ettiği önemli güç, uygun çevresel koşulların oluşturulamaması durumunda, bazı fonksiyonların hiç kazanılamaması gibi bir riski de beraberinde getirmektedir. Bölüm.2.3'te de belirtildiği gibi, doğuştan kör olanlarla, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kör olan kişilerin görsel kortekslerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, doğuştan kör olan grupta, normal koşullarda görsel korteksin yer aldığı oksipital bölgenin aktif olması ama bu aktivitenin görmeye bir ilişkisinin bulunmaması, bu re-organizasyona en güzel örnektir (62, 75, 105). Aynı zamanda bu risk, sahip olunan bir fonksiyonun tam olarak yapılamaması durumunda, kortikal inhibisyon şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; çocukluk çağının en sık rastlanan görme problemi olan ambliyopide olduğu gibi, belirli bir süre doğru şekilde uyarı gelmeyen görsel korteks, görüntülerden sadece bir tanesini esas kabul etmekte, düzgün birleştiremediği görüntüleri sağlayan gözlerden birini yok sayabilmektedir. Bu durum, erken dönemde fark edilip önlemler alınmaz ise, geri dönüşsüz olarak yok sayılan tarafta görme kaybı şeklinde sonuçlanmaktadır (31). Bu örnekte her iki göze de ışık geliyor (uyaran var) gibi görünse de, özellikle erken dönem çocukluk çağı şaşılıklarında görsel kortekste, görüntü füzyonunun oluşmaması problemi mevcuttur ve bu problem geçici olarak beynin sadece tek gözden gelen görüntüyü esas alması şeklinde çözülmektedir. Kritik süreler içerisinde daha iyi bir çözüm üretilmemesi durumunda ise görsel sistem, mevcut çözümünü, birtakım plastik değişimler sonucunda kalıcı hale getirmektedir. Yani plastik süreçler sadece fiziksel reseptör reaksiyonu şeklinde uyarılmalar ile değil, kortikal merkezlerin yönlendirilmesi ile de başlamaktadır. Hatta bu şekilde korteks kaynaklı re-organizasyonların daha etkili

olduğu ve yaşamın her döneminde fonksiyonel olarak fark edilebilen değişimlere yol açtığı, bu nedenle gerçek plastisitenin kortikal olacağı yönünde görüşler de vardır. Bu görüşün savunucuları, sinaptogenezisin daha çok doğum öncesi ve hemen sonrası gelişim süreci ile ilişkili olduğu yönünde fikir belirtmektedir. Bu görüşün de etkisi ile plastisite yerine, çoğu zaman kortikal plastisite kavramı da kullanılabilir. Ancak bu konuda yazılan pek çok derlemede ise plastisite, beynin tüm gelişim, değişim ve sonrasında olabilecek re-organizasyon süreçlerini kapsayan genel bir kavram şeklinde vurgulanmakta, moleküler mekanizmalardan fonksiyonel yansımalara kadar geniş bir çalışma konusu olarak kabul edilmektedir (33, 71).

Beynin şekillenerek, fonksiyonlarını kazanması, doğum öncesi dönemde sinaptogenezis ile başlar, doğum sonrasında da hız kesmeden devam eder (9). Bölüm.1'de ve yukarıda da bahsedildiği üzere, özellikle duyu fonksiyonunun kazanılmasında uyarana karşılıklaşmak çok önemli olmakta, bu karşılıklaşma doğum sonrası devam eden sinaptogenezisin yönlendirilmesinde de en önemli husus olarak değerlendirilmektedir (63). Bu noktada yapılan çalışmalarda, uyarandan mahrum bir ortamda doğan ve büyümeye bırakılan hayvanlarda, gerek histolojik, gerek anatomik, gerekse farklı görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile o fonksiyona ait gelişme geriliği takip edilmiştir. Literatür, bu ve benzeri kurgudaki çalışmalar yönünden tatmin edici düzeyde yoğun bilgi içermektedir (4, 10, 12, 65). Bu bilgiler sayesinde pek çok farklı fonksiyonun kaybında, çeşitli uyarınların kullanıldığı rehabilitasyon yöntemleri oluşturulmuş, uyarınlara bağlı plastik değişimlere odaklanan ayrı bir araştırma alanı oluşturulmuş, ortaya çıkan patolojik durumların iyileştirilmesi yönünde sonuçlara ulaşmak hedeflenmiştir (20, 27, 36).

Sinaptogenezisin normal fiziksel koşullar altında devam etmesi halinde ise duyu normal yapı ve fonksiyonuna kavuşabilmektedir. Sinaptogenezis için, canlıdan canlıya fark eden kritik zamanlar aşılınca, artık o fonksiyon kalıcılık göstermekte, herhangi bir patolojik kaybın oluşmaması durumunda ise hayat boyu varlığını sürdürmektedir. Herhangi bir fonksiyonun kazanılmasının ardından, olası bir plastik değişim; bir disfonksiyon durumunda veya travmaya bağlı kayıplar sonucunda oluşabilmektedir (88, 107). Oysa kazanılmış sağlıklı bir fonksiyonun kontrollü olarak bir süre kullanılmaması durumunda, beynin buna yanıtının ne olacağını inceleyen çalışmalara literatürde rastlanmamaktadır. Bu konuyu aydınlatmak amacıyla cevap aranan sorular şu şekildedir:

- Belirli bir süre bir duyunun kullanılmasının önlenmesi, o duyunun fonksiyonunda bir gerilemeye veya fonksiyon kaybına neden olur mu?
- Bir duyunun kullanılmaması durumunda, sağladığı verilerden mahrum kalan beyin, bilgi edinme kanallarına tanıdığı öncelikte nasıl bir değişim olur ve bu değişime bağlı diğer duyunun fonksiyonlarında ölçülebilir bir değişim söz konusu olur mu?
- Eğer bir değişim söz konusu olursa, bu değişimler beyinde geçici mi, kalıcı mı olur, yani plastik mekanizmalar ile bir re-organizasyon söz konusu olur mu?

Sinirbilim alanına ilgi duyan pek çok kişinin merak edebileceği, cevapları ile söz konusu sinirbilim literatürüne önemli katkılar sağlayacağına inanılan bu çalışmada, bahsedilen soruların yanıtları aranmıştır. Söz konusu sorular ışığında Bölüm.3'te belirtildiği şekilde bazı denemeler yapabilmek ve soruların cevapları hakkında rasyonel fikirler oluşturmak üzere dizayn edilen çalışmanın sonucunda Bölüm.4'te sunulan bulgular elde edilmiştir.

Çalışmada olmazsa olmaz olarak gözetilen birtakım unsurlar ve gerekçeleri şöyle sıralanabilir:

- Çalışmaya dahil edilecek kobayların, çalışılacak duyunun erişkin düzeye gelmiş olması, ancak henüz sinaptogenezis aşamasını da tamamlamamış olması planlandı ve bunun için Bölüm.3.1'de belirtildiği şekilde, geçmiş çalışmalar ışığında, doğum sonrasında 30 günlük kobayların kullanılmasına karar verildi (42).
- Duyulardan en az ikisinin gözlenmesi planlandı ve bir duyunun, sadece çevresel faktörler kullanılarak kullanım dışında bırakılması istendi. Bunun için görme ve işitme duyunun seçildi. Işık yoksunluğu, literatürdeki mahrumiyet çalışmalarından da fark edileceği üzere, geri dönüşlü olması açısından en rahat uygulanabilen fiziksel kısıtlamadır (121). Diğer duyunun geri dönüşlü bir biçimde, belirli bir süre kapatılması pek mümkün görünmemektedir.

- Görsel sistemin yanı sıra, ışık yoksunluğunun diğer duylardaki etkilerini görmek amacıyla, beynin bir diğer önemli veri kaynağı olan işitsel sistem de bu çalışma dahilinde gözlenmiştir.

Bu şekilde ana hatları belirlenen çalışmada, deney grubundaki kobaylar 30 gün karanlıkta tutulmuş, bu sürecin öncesinde ve sonrasında yapılan kayıtlarla bir çok bulguya ulaşılmıştır. Tamamen karanlıkta kalma gibi bir çevresel değişiklik, gelişmiş bir duyunun kullanımına alışmış olan kobayın veri akışında bir dengesizlik oluşturmuştur. Bu şekilde, Bölüm.1’de de vurgulandığı gibi beyin için sağlanan verinin çoğunluğundan sorumlu duyu olan görmenin katkısı ortadan kaldırılmış ve beyin yaşamını idame ettirmek için birtakım düzenlemeler yapmak zorunda bırakılmıştır. Kobay, seçim kriterlerinde de belirtildiği gibi henüz birinci ayında, yani sinaptogenezis açısından kritik dönemde bulunmaktadır (131). Kritik dönem içinde bulunan kobay beyni, veri kaynaklarının oranının değişimi nedeniyle bir re-organizasyona ihtiyaç duyarsa, bunu sağlayacak düzeyde plastisite yeteneğine sahip olduğu kabul edilmiştir.

Olası değişimleri takip edebilmek için, elektrofizyolojik yöntemlerden olan EP’ler tercih edilmiştir. Duyunun istemli olarak uyarılması ile tüm duysal yol boyunca oluşan nöral yanıtın kaydedilmesine imkan vermesi, uyarılmış potansiyellerin seçilmesinde en önemli etken olmuştur. Potansiyel değişimleri şeklinde elde edilen yanıt, kökeninde yatan aktiviteyle tam bir eşzamanlılık göstermektedir. Olası bir değişimde ise gerek genlik, gerek dalga şekli, gerekse latans değerlerinden en az birinde değişim gözlenmesi beklenir (41). Bu çalışmada da söz konusu parametrelerde oluşacak değişimler üzerinden, fonksiyonda oluşan değişimlerin elektrofizyolojik yansımaları takip edilebilmiştir. Aynı şekilde uyarılmış potansiyel kayıtlarından elde edilen veriler üzerinde yapılan ileri analizler ile duyu içi ve duylar arası etkileşimleri de takip edebilmek mümkündür (Bkz. Şekil 2.9 ve Şekil 2.10) ve çalışmada bu yöntemler de kullanılmıştır (2, 24, 25, 26). Sinirbilim alanında önemli bir yeri olan elektrofizyolojik yöntemlerin, kullanıldığı plastisite çalışmalarına literatürde rastlanmamaktadır. Bu çalışmada da gerek çalışmayı yürüten ekibin bu alanda oldukça tecrübeli olması, gerekse literatürün bu konuda yetersizliği nedeniyle elektrofizyolojik yöntemler tercih edilmiş ve tüm veriler bu çerçevede toplanıp, Bölüm.4’te sunulan bulgular elde edilmiştir. Metodolojisi yönüyle de bu çalışma,

sinirbilim alanında elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak, plastisitenin tespiti ve takibi konusunda yapılan öncü çalışma gibi görünmektedir.

Yukarıda belirtilen amaçlar doğrultusunda kurgulanan bu çalışmada, Bölüm.3.6'da belirtildiği içerik ve sırada, kobayların tümünden ilk gün kayıtları alınmıştır. Bu sayede kobayların en önemli iki duyusu olan görme ve işitme hakkında, temel elektrofizyolojik referans değerler elde edilmiştir. Çalışmanın kalan kısmında olası değişimlerin tümü, tekrarlanan kayıtlar sayesinde aynı elektrofizyolojik parametreler üzerinden gözlemlenmiştir (Bkz. Şekil 3.14). Çalışmada öncelikle, uyarandan mahrum bırakılmış olan görsel sistem ve olası değişimlerine odaklanılmıştır. Aynı şekilde uyarandan bağımsız olan işitsel sistem de, ışık kısıtlamasına vereceği reaksiyonlar açısından gözlem altında tutulmuştur.

Görsel verinin bulunmadığı karanlık ortamda, işitsel sistemin enformasyon değerinin artması normaldir ve bu durumda işitmenin fonksiyonel olarak daha etkin kullanılacağı öngörülmektedir. Gelişimini tamamladığı, elektrofizyolojik olarak da tespit edilmiş iki duyusal sistemden, birisi karanlık ortamda çalışamazken, diğer duyuya ise fonksiyonlarını normal koşullardakine göre birtakım farklarla yerine getirmektedir.

### **5.1 Görsel Sisteme Ait Sonuçlar**

Birinci gün kayıtları alındıktan sonra, deney grubu karanlığa bırakıldı. Karanlık süresi sonunda deney grubundan alınan kayıtlar, grubun önceki kayıtları ve kontrol grubu kayıtları ile karşılaştırıldı. Değerlendirmeler yapılırken, VEP'in bütün dalgalarının benzer değişimler gösterdiğinin gözlenmesi nedeniyle, istatistiksel analizlerde sadece P200 dalgasına ait ölçümler kullanıldı (Bkz. Şekil 4.6) ve bulgularda P200 dalgasına ait ölçümlerin analizlerinin sonuçlarına yer verildi.

Bölüm.4.3.2'de de belirtilen bulgulara bakıldığında, deney grubunun 31. gün VEP kayıtlarında, ilk güne ve kontrol grubuna göre, potansiyellerde bir genlik artışı tespit edildi (Bkz. Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve Tablo 4.4). Genlikteki değişimin yanı sıra, dalga şeklinin de bozulduğu gözlemlendi ancak anlamlı bir latans değişikliği tespit edilemedi (Bkz. Tablo 4.1). 31. gündeki bu genlik değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da, dalga şeklinin bozulması, elde edilen potansiyel değişiminin sadece uyarının akut etkisine bağlı bir yanıt olabileceği fikrini akla getirdi ve sonrasındaki ölçümlerin önemini arttırdı. Tekrarlayan ölçümler olan 35., 41., 56. ve

150. günlerde yapılan kayıtlarda ise söz konusu genlik artışı ortadan kalktı, VEP'lerin dalga şekli ilk gün ölçümleri ile aynı seviyeye geldi, latans yine aynı kaldı, yani 31. günde tespit edilen değişimler devamlılık göstermedi (Bkz. Şekil 4.10 ve Tablo 4.5). Kararıktan sonraki 31. gün kayıtlarında tespit edilen değişimlerin süreklilik göstermemesi, değişimin plastik olmadığıının bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Söz konusu değişim uyarana yabancılaşma nedeniyle, uyarının zararlı olabileceğine dair oluşan kaygıya bağlı bir akut tepki olarak değerlendirilmiştir. Kararıklık süreç deney grubu için ışık uyarının tehlike habercisi olma ihtimalini arttırmış olabilir. Bir uyarının tehlike habercisi olup olmadığı deneyimlerle yakın ilişkilidir. Farklı uyarılarının ne kadar tehlike habercisi olduğunun sayısal değerine Stevens katsayısı adı verilmektedir (97). Eğer bir uyarın daha tehlikeli olarak algılanıyor ise Stevens katsayısı yüksektir ve o uyarın daha fazla kaçınma yanıtı oluşturur. Kararıklık periyod da deney grubunda ışık uyarının Stevens katsayısını arttırmış olabilir. Bu durumda 31. gün kayıtlarında normalin üstünde bir yanıt oluşmasına ve görsel potansiyellerin dalga şeklinin bozulmasına sebep olmuş olabilir. Daha sonrasında yaşamlarına aydınlık ortamda devam eden deney grubu kobayları ışığa alışmış, ışık uyarının söz konusu artmış etkisi ortadan kalkmış, ışık normal düzeyde yanıtlar oluşturan bir uyarın haline gelmiş, Stevens katsayısı gerilemiş, bu sayede normal dalga şekline sahip VEP kayıtları elde edilebilir olmuş şeklinde düşünülebilir. Bu bakış açısıyla, görsel sisteme ait algıda ortaya çıkan değişime rağmen duyuusal yolak korunmuş denebilir.

Kararıklık süresince aktif olarak kullanılmayan görsel duyu yolunun fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi için bulgular incelendiğinde ise 31. gündeki aşırı reaksiyon dışında belirgin bir değişimin olmadığı gözlemlendi. Elektrofizyolojik bir sinyalin analiz kuralları düşünüldüğünde, bir fonksiyon değişikliğinin söz konusu olması durumunda, gerek latensta, gerekse genlikte birtakım değişimlerin gözlenmesi beklenirdi. Böyle değişimlerin gözlenmemiş olması, fonksiyonel olarak duyunun korunduğu yönündeki görüşü destekler niteliktedir. Oysa doğumdan itibaren bu şekilde kararıklık bir ortamda 30 gün süreyle kalan bir kobayda, Bölüm.5'in başında da belirtildiği üzere görme fonksiyonu geri dönüşsüz olarak kaybolur (60, 61). Literatürde gözün tamamen çıkarılmasını takiben görsel korteks atrofilerinden de söz edilmekte, bu durum da özellikle retinadaki ganglion hücrelerden kaynaklanan otonomik uyarılarının yokluğunda ortaya çıkmaktadır (64). Eğer ganglion hücrelerinden kaynaklı otonom

uyarılar olmasaydı, doğumdan itibaren hiç ışık görmeyen bir göz ile gözün tamamen çıkarılması ile kortekste ortaya çıkacak reaksiyon aynı olmalıydı. İki durumda da sonuçların farklı olması da yine dış fiziksel uyarılardan bağımsız olan otonom uyarıların varlığını işaret etmektedir (62, 74, 104, 105). Bu çalışmanın bulgularında da, ışık uyarını 30 gün hiç olmasa da, görsel yolun fonksiyonel ve anatomik yapısında bir kayıp gözlenmemesi, aynı şekilde koruyucu mekanizmaları akla getirmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmanın görsel sistem ile ilgili bulgularına bakıldığında akla gelen bir diğer hipotez de; gelişim sürecinde anatominin oluşmasını sağlayan ganglion hücrelerinden kaynaklanan otonom uyarıların, karanlık süreçte görsel sistemin fonksiyonelliğini muhafaza etmesinde rol almış olması ihtimalidir.

Bulgulara bir başka açıdan bakıldığında da akla gelebilecek diğer bir yaklaşım ise şu şekilde özetlenebilir:

Herhangi bir organ fonksiyon dışı kaldığında kabiliyetlerinde gerileme olur. Bu durum en iyi şekilde kaslarda kendini gösterir (50, 77). Belirli bir süre kullanılmayan veya elektrofizyolojik ifadesiyle bir uyarıya maruz kalmayan kaslarda güç kaybı, atrofi gözlenir. Aynı şekilde görsel sistemin 30 gün fonksiyon dışı kalması şeklindeki uyarın yokluğu da görsel sistemde fonksiyonel bir gerilemeye neden olmuş olabilir. Buna bağlı olarak 31. gün kayıtlarında normal sınırların dışında VEP kaydedilmiş olabilir. Daha sonrasındaki düzelmeye ise 31. gün kayıtları sırasında, VEP kaydı için uygulanan görsel uyarılar neden olmuş olabilir. Daha net ifade etmek gerekirse, 30 gün karanlıkta kalan kobayların fonksiyonu bozulan görsel sisteminde, ışık akut bir rehabilitasyon sürecini tetiklemiş ve görsel sistem eski fonksiyonuna kısa sürede kavuşmuştur. Literatürde, uyarıya bağlı fonksiyonlarda iyileşmeyi işaret eden rehabilitasyon çalışmalarının da oldukça fazla olması, bulgulara bu gözle de bakabilmeyi mümkün kılmaktadır (20, 67). Yani bu çalışmada da görsel sistemde bir gerileme olmuş ancak ışık uyarısı ile tekrar düzelmiş de olabilir.

Elbette ikinci hipotezde, bir atrofi veya inhibisyon durumunda, potansiyellerin genliklerinde beklenen küçülmenin ortaya çıkmaması, yine beklentiler doğrultusunda bir latans gecikmesinin gözlenmemesi bir disinhibisyonun varlığını düşündürse de, olası iyileşme periyodunun çok hızlı gerçekleşmiş olması, ilk hipotezin gerçek olma ihtimalini arttırmaktadır.

Görsel sistemde elde edilen bulgulara genel olarak bakıldığında, görme fonksiyonunun kazanılmasında vazgeçilmez olan ışık uyarınının, duyu fonksiyonunun idamesinde çok da önemli bir faktör olmadığı, 30 gün yokluğunda bile kalıcı değişimlerin oluşmadığı ortaya çıkmıştır. Bu aşamada literatürden edinilen bilgiler ve bu çalışmanın bulguları bir araya getirildiğinde, beyin, yolun başında hangi fonksiyonlarla yola çıkması gerektiği konusunda çok radikal kararlar alıp, birtakım tasarruflarını kolaylıkla hayata geçirebilmekte iken, erişkin dönem başından itibaren, kazanılmış bir fonksiyonun korunması konusunda daha tedbirli davranmakta, değişen çevresel koşullara rağmen mevcut fonksiyonlarını kaybetmemek için birtakım önlemler almış gibi durmaktadır.

## **5.2. İşitsel Sisteme Ait Sonuçlar**

### **5.2.1. ABR**

ABR için P4 dalgası referans dalga olarak kullanıldı (Bkz. Şekil 4.2). İlk olarak ABR'nin 31. gün kayıtları, hem ilk gün kayıtlarıyla, hem kontrol grubu kayıtlarıyla karşılaştırılınca, herhangi bir değişimin olmadığı görüldü (Bkz. Şekil 4.8 ve Şekil 4.9). Tekrarlayan kayıtlarda da genlik, dalga şekli ve latans açısından bir değişim gözlenmeyen ABR dalgalarının, karanlık süreçten etkilenmediği gözlemlendi (Bkz. Şekil 4.10 ve Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.5).

Herhangi bir değişim gözlenmemesinin esas sebebi, ABR'nin jeneratörlerinin beyin sapında yerleşik olması olarak düşünülmektedir. Beynin plastisite özelliği en az denebilecek kısmı olan beyin sapı, evrimsel olarak en ilkel beyin bölgesidir. Ancak beyin sapında konumlanan fonksiyonlar da, beynin asla vazgeçemeyeceği fonksiyonları olarak düşünülebilir. Yokluğunun hayatla bağdaşmayacağı öngörülen fonksiyonlar genellikle beyin sapında yerleşik bulunmaktadır. İşitmenin önemi düşünüldüğünde özellikle refleksleri yönlendirebilecek ilk basamağının da beyin sapında yer alması, yaşama şansını arttırması sebebiyle, gayet anlaşılabilir durmaktadır. Beyin sapı, plastik olmaması nedeniyle değişime açık olmanın yararlarından mahrum olsa da, plastik olmanın sebep olabileceği risklerden de bu şekilde korunuyor gibi görünmektedir. Beyin sapının oluşumu doğrudan genetik mekanizmalara bağlanarak, hayatla bağdaşmayacak çevresel etkilere bağlı plastik manipülasyonlardan kaçınılmıştır (9). Bu nedenle gerek gelişim sürecinde, gerekse sonradan ortaya çıkan tetikleyici mekanizmalara tepki vermemesi, beklenen hatta

istenilen bir durum olarak nitelenebilir. Mevcut bulgular, ABR'de bir değişim olmayacağı yönündeki öngörüyü destekler niteliktedir (Bkz. Tablo 4.5).

### 5.2.2. MLR

Çalışmanın bulgularına bakıldığında, karanlık sürece bağlı en büyük değişim MLR potansiyellerinde gözlemlendi. Bu nedenle MLR'yi oluşturan A, B ve C dalgalarının üçü de istatistiksel değerlendirmeye alındı (Bkz. Şekil 4.4). Her üç dalga için de latans değerleri hesaplandı ve MLR'de latanslar açısından bir fark gözlenmedi (Bkz. Tablo 4.1). Genlik değerleri ise, VEP'te ve ABR'de olduğu gibi tek dalganın sıfır hattına göre genliğinden farklı olarak, tepeden tepeye genlik şeklinde hesaplandı. Bu nedenle, bulgular kısmında da üç dalga için iki genlik değeri sunuldu (Bkz. Tablo 4.3).

MLR kaydının değerlendirilmesinde de ilk olarak 31. gün kayıtları, ilk gün ve kontrol grubu kayıtları ile karşılaştırıldı ve Bölüm 4.3.2'de de belirtildiği gibi anlamlı düzeyde genlik artışı tespit edildi (Bkz. Şekil 4.8 ve Şekil 4.9). Bu genlik artışının VEP'lerde olduğu gibi bir akut yanıt mı, yoksa plastik süreçlerin tetiklenmesi ile ortaya çıkan bir değişim mi olduğunu belirlemek için, genlikteki büyümenin kalıcılığı önem kazandı. Kalıcılığın gözlenmesi için tüm kayıtlar 35., 41., 56. ve 150. günlerde tekrarlandı. Tekrarlanan kayıtlarda elde edilen potansiyellerde de, istatistiksel olarak anlamlı olan söz konusu genlik büyümesinin, varlığını ve anlamlılığını devam ettirdiği gözlemlendi (Bkz. Şekil 4.10 ve Tablo 4.5). Görsel sistemin aniden baskılanması ile duraksayan veri akışının yanında, hayatını devam ettirmeye çalışan kobayın, diğer duyularını daha etkin kullanmaya başlaması beklenen bir durumdu. Bu durumda daha etkin kullanılan işitsel sisteme ait nöral yanıtların büyümesi ve bu büyümenin istatistiksel anlamlılık göstermesi, bu çalışmanın en önemli bulgusudur.

MLR'de oluşan genlik artışına elektrofizyolojik değerlendirme kriterleri çerçevesinde bakıldığında; dalga şeklinin değişmemiş olması ve latansın kısalmamış olması işitsel sistemin MLR'nin oluşumundan sorumlu bölümüne yeni bir jeneratörün eklenmediğini veya iletimde bir hızlanmanın söz konusu olmadığını vurgulamaktadır. Eğer MLR oluşumunda yeni bir merkez aktivitesi olsa ve buna bağlı olarak MLR jeneratörlerinde bir değişme olsaydı, dalga şeklinde birtakım değişimler gözlenmesi beklenirdi. Aynı şekilde işitsel yolağın liflerinde bir kalınlaşma olsa ve buna bağlı iletim hızında artış olsaydı da latanslarda kısalma beklenirdi (23, 100, 111). Oysa değişimin sadece MLR'de olması ve sadece genlik artışı şeklinde olması, bu

gelişmenin, var olan merkezlerde bir aktivite artışı şeklinde olduğunu vurgulamaktadır. Genlikteki bu artışın tek dalgayla sınırlanmayıp, MLR'de global bir büyüme şeklinde ortaya çıkması ise aslında etkinin duyunun genelini ilgilendiren bir değişim ortaya çıkarmaya çalıştığı şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca ABR'de bir değişim oluşmazken MLR'nin genelinde bu değişimin olması, daha üst merkezlerin plastisite yeteneğine dikkati çekmektedir. Karanlığın etkisi ile oluşan değişim plastisite yeteneğine sahip bölümde ortaya çıkabilmiştir.

Bu bakış açısıyla sinaptogenezise bağlı birtakım mekanizmalar tetiklendiğini, sinaptik veya nöronal birtakım düzenlemeler yapılarak, büyümeye sebep olan değişimlerin bu yolla kalıcı olabildiğini düşünmek mümkündür. Bu mekanizmalar ne olabilir?

Literatürde de belirtildiği gibi genlik artışı, sinaptik dansite ve metabolik aktivite artışı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (34, 35). Yani bir bölgedeki aktivitenin göstergesi olan, elektriksel potansiyellerdeki genlik artışı, o bölgedeki sinaptik aktivite artışının bir göstergesidir. Karanlığın etkisi dalga şeklinde veya latansında bir değişim yaratmadan genliği büyütmüş yani MLR'nin jenaratörlerinde sinaptik dansite ve/veya metabolik aktivite artışı sağlamış gibi görünmektedir. Bu değişim nasıl oluşmuş olabilir?

Mevcut sinaptogenezis ve plastisite bilgileri ışığında karanlıkta bırakılan bir kobayın işitsel sisteminde bu tarz bir genlik artışına sebep olacak sinaptik dansite artışından iki farklı mekanizma sorumlu olabilir:

İlk mekanizma plastisitenin temel hipotezi olan glutamat ve LTP üzerinden düşünülebilir. Glutamat, reseptörleri olan AMPA, NMDA, Kainat, mGluR üzerinden post sinaptik membranda  $Mg^{+2}$  ve  $Na^{+}$  geçirgenliğini artırarak EPSP oluşturmaktadır. Bu EPSP'lerin sayısı ve frekansı bu EPSP'yi ortaya çıkaran uyarının şiddeti ve önemi, kullanım sıklığı arttıkça artmaktadır (10, 80). Genel bir plastisite hipotezi olan bu durum özellikle hafızanın oluşumunun açıklanmasında kullanılır. Plastisitenin de antrenmanla ilişkisi de bu şekilde açıklanmaktadır. Daha çok kullanım, daha çok EPSP, daha kalıcı ve daha güçlü nöral aktivite... Bunu sağlayan aslında sessiz sinapsların daha çok aktif olmasıdır. Yani, kritik süre içerisindeki beyin, daha fazla sinapsını budanmadan kurtarması şeklindedir. Bu çalışmada karanlıkta kalan

kobayların da bu şekilde işitmeyi kontrol grubundan daha çok kullandıklarını düşünürsek, ihtiyaca bağlı özellikle işitsel yolda daha çok glutamat salınımı, daha çok EPSP oluşumunu ve beynin daha çok sinaps kullanmayı gerektiren işitsel yolu şekillenmiş olabilir. Bu şekilde işitsel yolda kontrol grubuna göre daha fazla sinaps budanmadan ya da daha çok nöron programlı hücre ölümüne maruz kalmadan korunmuş olabilir. Bu şekilde MLR jeneratörlerinde ortaya çıkan sinaptik dansite ve aktivite artışı söz konusu genlik artışını açıklar. Karanlıkta kalınan sürede işitsel yolda ortaya çıkan değişim bu durumda plastik değişimlerin ürünü olduğu için kalıcı olmuş olabilir.

Söz konusu ikinci mekanizma ise görsel sistemdeki baskılanmaya bağlı beynin akut yanıtı olan nöral büyüme faktörlerinin salınması üzerinden gerçekleşebilir. Görsel sistemde oluşturulan inhibisyona bağlı ilk yanıt BDNF başta olmak üzere çeşitli nöral büyüme faktörlerinin salınmasıdır (59, 68). Bu durum da henüz kritik süreçte bulunan beynin şekillenmesinde farklılıklara yol açabilir. Bu farklılık yine daha çok kullanılan işitsel sisteme ait yollarda bulunan sessiz sinapsların budanmasının normale göre daha az olmasına neden olabilir. Bu şekilde MLR jeneratörlerinde bulunan sinaps dansitesi ve sinaptik aktivite artışı işitsel potansiyellere genlik artışı olarak yansiyabilir. Karanlığın etkisinin bu şekilde nöral büyüme faktörleri ile yönlendirilmiş plastisite süreçlerine bağlı ortaya çıkması da aynı şekilde değişimlerin kalıcı olmasını sağlayacaktır.

Bu iki farklı yaklaşımın aynı anda gerçekleşmiş olması ihtimali de oldukça yüksektir. İşitsel sisteme ait bulgulara genel olarak bakıldığında; işitsel sistem daha çok kullanıldı, sağladığı verilerin değeri arttı, bu nedenle işitsel sistemin plastisite yeteneği olan kısmı yani orta beyin ve işitsel kortekste gerek LTP tetiklenmesi ile, gerek ışık kısıtlamasının neden olduğu nöral büyüme faktörlerinin etkisi ile sinaptik dansite artışı olmuş daha da doğru bir ifadeyle kontrol grubuna göre daha az sinaps budanması olmuştur. Çünkü beyin henüz sinaptogenezis aşamasında yetişkin halinden çok daha fazla sinapsa sahiptir (62). Henüz sessiz olan bu sinapslardan karanlıktaki kobaylar, daha fazlasını aktifleyerek budanmaktan kurtarabilmiştir. Bu fazladan aktivite deney grubunun işitsel yolağında sinaptik dansite artışına ve bu sayede MLR potansiyellerinde genlik artışına sebep olmuş gibi durmaktadır.

### **5.3. Duyu İçi Etkileşimlere Ait Sonuçlar**

Bölüm.2.5.4'te ayrıntılı şekilde anlatıldığı gibi, sağ ve sol birlikte uyarımla elde edilen yanıtlardan, tek taraflı uyarımla elde edilen yanıtların aritmetik toplamının çıkarılması ile elde edilen fark potansiyelleri hesaplandı (Bkz. Şekil 2.9 ve Şekil 2.10).

Duyu içi etkileşimleri işaret eden bu fark potansiyelleri ile karanlık periyodun iki kulak veya iki göz arasındaki etkileşimleri nasıl etkileyeceği gözlemlendi. İlk gün kayıtlarından hesaplanan fark potansiyelleri literatürle uyum içerisindeydi. Gerek görsel gerek işitsel sistem için potansiyeller tekrarlayan kayıtlar için hesaplandı.

#### **5.3.1. BoDP**

Görsel sistemler için kaydedilen BoDP'de hiçbir değişim gözlenmedi (Bkz. Şekil. 4.7). Değişimin gözlenmemesi, VEP'te de değişim gözlenmemesi ile ilişkili olağan bir sonuç olarak değerlendirildi. Çift görme, bunların birleştirilmesi ve derinlik algısı oluşturmak gibi fonksiyonların elektrofizyolojik bulgusu olarak yorumlanan ve kortikal olduğu düşünülen bu potansiyellerin, görsel yolaktaki bimodal hücrelerin aktivitesi olduğu da düşünülünce, normal koşullardaki aktivitesinden farklı bir bulgu olmaması beklenen bir sonuçtu. VEP gibi, herhangi bir kaybın veya kazanımın olmaması, kazanılmış rezerv bir fonksiyon olarak korunduğu şeklinde yorumlandı.

#### **5.3.2. ABR-BDP**

ABR'de iki kulak arası etkileşimin göstergesi olan BDP kayıtları literatürle uyumlu olarak geç dalgalarda gözlemlendi ve tekrarlayan kayıtlarda ABR dalgalarında da olduğu gibi kontrol grubuna göre herhangi bir değişim gözlenmedi (Bkz. Şekil. 4.3).

#### **5.3.3. MLR-BDP**

MLR ye ait BDP de literatüre uygun olarak hesaplandı. 31. gün kayıtlarından hesaplanan BDP'ler ilk gün ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir değişim gözlemlenmediyse de, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Bkz. Şekil. 4.5). Tekrarlayan ölçümlerde aynı durum devam etti. Bulgulara bakıldığında elbette bu duyu içi etkileşimi meydana getiren bimodal nöron grupları, çok daha küçük merkezler ve oluşturdukları potansiyelin kayıtlara yansımaları çok daha küçük genliklerde sinyaller şeklinde olmaktadır. BDP'de de, MLR'de olduğu gibi birtakım değişimler varsa bile, çok daha küçük bir nöron grubunun ürünü olmasından dolayı,

anlamli sonuç ortaya konabilmesi için daha büyük denek gruplarına gereksinim bulunmaktadır. Ancak net olarak ifade etmek gerekirse, iitmedeki gelişim iki kulak arası etkileşime büyük ölçüde yansımamı, yer-yön bulma mekanizmaları ile ilişkilendirilen duyu içi etkileşim, karanlık ortamda istatistiksel anlamlılık gösterecek kadar gelimemitir. Bu durumun sebebi olarak da deneyin kurgusu gereği, iitmenin yer-yön bulmada katkısının, kontrol grubuna göre çok da bir farkının olmaması düşünülebilir. Deney dizaynında işitme ile yem verme eletirilse veya sesin geldiği yönden yem verilecek şeklinde bir koşullanma ile yemin bulunmasında, işitsel yön bulma mekanizmaları daha aktif kullanılsa, sonuçta bu etkileşimlerin de etkinliği anlamlı şekilde artabilirdi. Fakat deney dizaynında bu şekilde bir düzenlemeye yer verilmeyip, kobaylar, karanlık dışında normal yaşam koşullarında bırakıldığı için, görmenin direkt yerini dolduran iitmenin öneminin arttığı oranda, işitme ile yer-yön bulma ihtiyacının artmadığı dnlmektedir. Özellikle kemirgenlerde barel korteksine bağlı, dokunma duyusunun yer-yön bulmada çok daha etkin kullanıldığı düşünülürse, bu şekilde bir karanlık periyodun, yer-yön bulma ile ilgili yarattığı zafiyetin de, dokunma duyusuyla giderilmiş olabileceği, buna bağlı bir gelişmenin de dokunma duyusunda olmuş olabileceği tahminler dahilindedir. Tabi ki bu konuda fikirler, bu çalışmanın bulgularından yola çıkılarak söylenemeyecek seviyede olsa da, ilerleyen dnemelerde yapılacak çalışmaların hipotezleri için, fikri bir altyapı sağlayabileceği dnlmektedir.

#### **5.4. Duyular Arası Etkileşim**

Duyular arası etkileşimleri gözlemek maksadı ile iki grup için de AVint literatüre uygun olarak hesaplandı (Bkz. Şekil. 2.11). Elde edilen potansiyeller, gerek kontrol gerekse deney grubu için değerlendirmeye uygun seviyede değildi. Bunun sebebi olarak ise literatürde kullanılan kayıt bölgesi ve uyarılar arasındaki zaman farkının, 30 günlük kobaylar için uygun olmayabileceği değerlendirildi ve bu nedenle elde edilen verilere bulgularda yer verilmedi.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Duyulardan birinin kaybıyla diğer duyularda ortaya çıkan güçlenme klasik bir bilgi olsa da, bu çalışmada beynin işitsel yolda ortaya çıkardığı değişimler başka bir duyudan veya fonksiyondan fedakarlıkta bulunulmadan yapılabilmiş gibi durmaktadır. Deney grubunun görsel sisteminde karanlık sonrasında elektrofizyolojik açıdan bir fark gözlenemese de işitsel fonksiyonlar yönünden, kontrol grubunda gözlenemeyen birtakım değişimlere sahiptir. Elbette bu değişimin elektrofizyolojik olarak gösterilmiş olmasının gerisinde işleyen muhtemel LTP'ye ve/veya nöral büyüme faktörüne bağlı mekanizmaları ortaya koymak için daha farklı araştırma sahalarından grupların ortaklaşa bir proje ortaya koyup çalışması gerekmektedir. Kobayda bilişsel süreçlerin bir parçası olarak da düşünülebilecek; veri edinme, işleme ve sonuca ulaşma dengelerinin korunması adına, mahrum kalınan uyarandan bağımsız bir duyuda da birtakım düzenlemeler yapılabilmiş ve bu çalışmada da söz konusu değişimler elektrofizyolojik olarak gözlemlenebilmiştir.

Sonuç olarak tüm bulgulara birlikte bakıldığında, karanlıkta kalma gibi ani bir değişimin sinir sistemi üzerinde yarattığı etki, duyuların enformasyon değerindeki değişimlere bağlı etki olarak düşünülmektedir. Söz konusu karanlık periyodun, veri akışında ortaya çıkardığı zafiyetleri gidermek üzere yapılan re-organizasyon, görsel sistemde plastik bir değişime sebep olmazken, işitme duyusu kullanılarak, oluşan veri boşluğu doldurulmaya çalışılmış ve buna bağlı, özellikle kortikal düzeyde, elektrofizyolojik yansımaları olan birtakım kalıcı değişimler ortaya çıkmıştır.

Çalışmanın bulguları, bugün beynin yeteneklerini biraz daha aydınlatmış olsa da, hemen arkasından beyin gizemi, gücü ve sınırları ile ilişkili araştırmacıların ilginç bulacağı pek çok soruyu da beraberinde getirmiştir. İlerleyen dönemlerde bu çalışmanın devamı olabilecek yeni çalışma konuları şu şekilde düşünülebilir:

- 1- İşitme dışında, diğer duyular bozulan enformasyon dengesinden nasıl etkilenir, onlarda da birtakım değişimler gözlenebilir mi?
- 2- Karanlık ile tetiklenen muhtemel plastisite süreçleri net olarak nelerdir?
- 3- Dışardan uygulanacak herhangi bir madde ile bu plastise süreçlerini hızlandırmak, yavaşlatmak veya durdurmak mümkün olabilir mi?

4- İşitsel sistem üzerinde birtakım koşullanmalar yaparak, mesela yiyecek verilmesini ses ile kodlayarak, bu gelişmenin daha da arttırılması m¼mk¼n olabilir mi?

5- Beynin g¼rsel sistemi korumasının bir sınırı var mıdır, kazanılan fonksiyonun kaybedilmesi için de kritik s¼re var mıdır, olası kayıplar hastalıklarla ilişkilendirilebilir mi?

6- Kazanılmış fonksiyonun korunmasında kritik s¼reler mevcutsa, bu s¼reyi arttırmak, azaltmak m¼mk¼n olabilecek midir?

7- Bu şekilde duyuların g¼lendirilmesine y¼nelik, plastik s¼releri tetikleme eylemlerinin, rehabilitasyon y¼ntemleriyle birleştirilerek uygulanması durumunda, gelecekte ¼zel g¼revlerde çalışmak ¼zere duyuları çok daha gelişmiş insanlar ortaya çıkarılabilir mi?

Soruların yanıtlarına bulmaya y¼nelik, yeni çalışmaların da yapılması hedefler arasındadır.

## KAYNAKLAR

1. Akyüz, G., Elektrodyagnoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003.
2. Ates, K., Demirtas, S., Goksoy, C., Binocular interaction in guinea pig's visual evoked potentials, Brain Research, 1125:26-30, 2006.
3. Barker, AR., Barasi, S., Neuroscience at a glance, Blackwell Science Series, UK, 2000.
4. Bear, MF., Singer, W., Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline, Nature, Vol.320: 172-176, 1986.
5. Bear, MF., Connors, BW., Paradiso, MA., Neuroscience, Williams & Wilkins publishing company, Canada, 1996.
6. Bennet, EL., Diamond, MC., Krech, D., Rosenzweig, MR., Chemical and anatomical plasticity of brain, Science, Vol.146:610-619,1964.
7. Berne, RM., Levy, MN., Physiology, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1983.
8. Blum, SA., Rutkove, SB., The clinical neurophysiology primer, Humana Press, USA,2007.
9. Boncinelli, E., Mallamaci, A., Muzio, L., Evolutionary developmental biology of the cerebral cortex, John Willey & Son Pub., UK, 2000.
10. Buonomano, DV., Merzenich, MM., Cortical plasticity: from synapses to maps, Annu. Rev. Neurosci., 21:149-186,1998.
11. Burton, MJ., Miller, JM., Kileny, PR., Middle latency responses, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 115: 59-62, 1989.
12. Cabeza, R., Kingstone, A., Handbook of functional neuroimaging of cognition, MIT Press, USA, 2001.
13. Celesia, GG., Bodis-Wollner, I., Chatrian, GE., Harding, G., Sokol, S., Spekreijse, H., Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials, Report of an IFCN Committee, Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 87(6), 421-436, 1993.

14. Charlile, S., Pettigrew, AG., Directional properties of the auditory periphery in the guinea pig, *Hear Res.*, 31(2), 111-122, 1987.
15. Ciganek, L., A comparative study of visual and auditory EEG responses in man, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 18, 625-629, 1965.
16. Ciganek, L., Evoked potentials in man: interaction of sound and light, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 21, 28-33, 1966.
17. Ciganek, L., A comperative study of visual, auditory and somatosensory EEG responses in man, *Exp Brain Res.*, 4(2), 118-125, 1967.
18. Conn, MP., *Sourcebook models of biomedical research*, Humanaa Press, USA., 2008.
19. Conn, MP., *Neuroscience in medicine*, Humana Press, USA, 2008
20. Cotman, CW., Berchtold NC., Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, *Trends in Neuroscinces*, Vol.25 No.6:295-301, 2002.
21. Creel, DJ., Dustman, RE., Beck, EC., Visually evoked responses in the rat, guinea pig, cat, monkey and man, *Exp neurology.*, 40(2), 351-366, 1973.
22. Creel, D., Dustman, RE., Beck, EC., Intensity of flash illumination and the visually evoked potential of rats, guinea pigs and cats, *Vision Res.*, 4(8), 725-729, 1974.
23. Daube, JR., Rubin, DI., *Clinical neurophysiology*, Oxford University Press, Inc., New York, 2009.
24. Daurova, FK: Analysis of interaction between evoked potentials to stimuli of different modalities in the auditory, sensomotor and visual cortex in cats, *Neurosci. Behav. Physiol.*, 12(4): 295-301, 1982.
25. Demirtas, S., Goksoy, C., Dynamics of audio-visual interactions in the guinea pig brain: an electrophysiological study, *Neuroreport.*, 14(6), 2061-2065, 2003.
26. Demirtas, S., Goksoy, C., Ates, K., Dynamics of Continuous Conditioning Light Effect on Visual Evoked Potentials of the Guinea Pig, *Türkiye Klinikleri*, 28(6),2008.

27. Diamod, ME., Armstrong-James M., Ebner FF., Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex, *Neurobiology*, Vol.90: 2082-2086, 1993.
28. DiLorenzo, JD., Bronzino, JD., *Neuroengineering*, CRC Press, USA, 2008.
29. Dobie, RA., Berlin, CI., Binaural interaction in brainstem-evoked responses, *Arch Otolaryngol.*, 105(7), 391-398, 1979.
30. Drager, U, Hubel, DH., Responses to visual stimulation and relationship between visual auditory and somatosensory inputs in mouse superior colliculus, *J. Neurophys.*, 38: 690-713, 1975.
31. Duffau, H., Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications, *Journal of Clinical Neuroscience*, 13:885-897, 2006.
32. Dum, N., Schmidt, U., Von Wedel, H., Scalp distribution of the auditory evoked brainstem potential in the guinea pig during monaural and binaural stimulation, *Hear Res.*, 5(2-3), 271-284, 1981.
33. Fallon, JB., Irvine, DRF., Shepherd, RK., Cochlear implants and brain plasticity review, *Hearing Research*, 238:110-117, 2008.
34. Feinberg, I., Campbell, GI., Sleep EEG Changes During Adolescence: An Index of Fundamental Brain Reorganization, *Brain and Cognition*, 72:56-65, 2010.
35. Feinberg, I., Thode, HC., Chungani, HT., March JD., Gamma distribution model describes maturational curves for delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density, *J. Theor. Biol.*, 142:149-161,1990.
36. Frank, MG., Issa, NP., Stryker, MP., Sleep enhances plasticity in developing visual cortex, *Neuron*, Vol.30:275-278, 2001.
37. Ganong, FW., *Review of medical physiology*, Lange Medical publication, San Francisco, 2003.
38. Gardi, JN, Berlin, CI., Binaural interaction components: Their possible origins in guinea pig auditory brainstem response. *Arch. Otolaryngol.*, 107: 164-168, 1981.

39. Gazzaniga, SM., The new cognitive neuroscience, MIT Press, London UK, 2000.
40. Gilbert, CD., Adult cortical dynamics, Physiological Reviews, Vol.78 No.2: 467-485, 1998.
41. Glaser, EM, Ruchkin DS., Principles of neurobiological signal analysis. Academic press, London, 1976.
42. Globus, A., Scheibel A.B., The effect of visual deprivation on cortical neurons: A Golgi study, Experimental Neurology, Vol.19 Issue.3: 331-345, 1967.
43. Goksoy, C., Utkucal, R., Binaural interaction component and white-noise enhancement in middle latency responses: differential effects of anaesthesia in guinea pigs, Exp Brain Res., 130(3), 410-414, 2000.
44. Goksoy, C., Utlucal, R., Contralateral white noise-induced enhancement in the guinea pig's MLR: A possible link to directional hearing, Turk J Med Sci., 30, 433-439, 2000.
45. Goksoy, C., Demirtas, S., Urgan, P., Dynamics of the contralateral white noise-induced enhancement in the guinea pig's middle latency response, Brain Res., 1017(1-2), 61-68, 2004.
46. Goksoy, C., Demirtas, S., Yagcioglu, S., Urgan, P., Interaural delay-dependent changes in the binaural interaction component of the guinea pig brainstem responses, Brain Res., 1054(2), 183-191, 2005.
47. Goksoy, C., Demirtas, S., Ates, K., Effects of continuous conditioning noise and light on the auditory- and visual-evoked potentials of the guinea pig, Brain Res., 1061(1), 42-49, 2005.
48. Green, CJ., Knight, J., Simpkin, S., Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: A ten year experience. Lab. Anim., 15: 163-170, 1981.
49. Greenstein, B., Greenstein, A., Color atlas of neuroscience, thieme Stuttgart, New York, 2000.
50. Gross, GC., Brain vision memory, MIT Press, USA, 1999.

51. Gross, L., From structure to function: Mapping the connection matrix of the human brain, *PloSBiology*, Vol.6.Issue.7:164, 2008.
52. Guyton, AC., *Textbook of medical physiology*, W.B. saunders company, Philedelphia, 1976.
53. Gummer, A.W., *Biophysics of the cochlea from molecules to models*, World Scientific Publishing, Germany, 2002.
54. Harding, GF., Odom, JV., Spileers, W., Spekreijse, H., Standart for visual evoked potentials 1995, *Vision Res.*, 36(21), 3567-3572, 1996.
55. Hendelman, JW., *Functional neuroanatomy*, Taylor&Franchis Group, New York, 2006.
56. Hempel, FG., Burns, SP., Kaufmann, PG., Responses of retinal and visual pathway potentials of the guinea pig to nitrogen and helium at high pressure, *Aviat Space Environ Med.*, 50(8), 792-798, 1979.
57. Herr, DW., Boyes, WK., Dyer, RS., Rat flash-evoked potential peak N160 amplitude: modulation by relative flash intensity, *Physiol Behav.*, 49(2), 355-365, 1991.
58. Hook, BM., Chen, C., Critical periods in the visual system: Changing views for a model of experience-dependent plasticity, *Neuron Review*, 56:312-326, 2007.
59. Huang, ZJ., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti V., Morales, B., Bear, M., Maffei L., Tonegawa S., BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in Mouse visual cortex, *Cell*, Vol.98:739-755, 1999.
60. Hubel, DH., Wiesel, TN., Effects of monocular deprivation in kittens, *Arch. Exp. Paht. Pharmak.*, 248:492-497, 1964.
61. Hubel, DH., Wiesel, TN., The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens, *J. Physiol.*, 206: 419-436, 1970.
62. Huttenlocher, RP., *Neural plasticity*, Harward University Press, London UK, 2002.

63. Intrator, N., Information theory and visual plasticity, Institute of Brain and Neural System, Brown University, 1999.
64. Izraeli, R., Koay, G., Lamish, M., Klein, A., Heffner, H., Heffner, R., Wollberg, Z., Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamster, European Journal of Neuroscience, Vol.15: 693-712, 2002.
65. Johansson, H., Windhorst, U., Modern Techniques in Neuroscience, Springer, Berlin, 1999.
66. Kandel, ER., Schwartz, JH., Jessel, TM., Principles of neural science, Elsevier Science Publishing Company, New York, 2000.
67. Karni, A., Sagi, D., Where practice makes perfect in texture discrimination: Evidence for primary visual cortex plasticity, Neurobiology, Vol. 88: 4966-4970, 1991.
68. Karpova, N., Rantamaki, T., Lieto, A., Lindemann, L., Hoener, M., Castrem, E., Darkness reduces BDNF expression in the visual cortex and induces repressive chromatin remodeling at the BDNF gene in both hippocampus and visual cortex, Cell Mol Neurobiol, 30:1117-1123, 2010.
69. King, AJ., Palmer, AR., Integration of visual and auditory information in bimodal neurones in the guinea pig superior colliculus, Exp Brain Res., 60(3), 492-500, 1985.
70. Kiyosawa, I., Aoki, M., Imamura, T., Naito, J., Saito, TR., Takahashi, KW., Visual evoked potential from dura in rats, Jikken Dobutsu., 42(3), 357-61, 1993.
71. Kolb, B., Gibb, R., Robinson, T., Brain plasticity and behavior, Lawrence Erlbaum Associates, USA, 1995.
72. Kraus, N., Smith, DI., Grossman, J., Cortical mapping of the auditory middle latency response in unanesthetized guinea pig, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 62(3), 219-226, 1985.
73. Kraut, MA., Arezzo, JC., Vaughan, HG. Jr., Intracortical generators of the flash VEP in monkeys, Electroencephalography Clin. Neurophysiol., 62(4), 300-312, 1985.

74. Laemle, LK., Strominger, NL., Carpenter, DO., Cross-modal innervation of primary visual cortex by auditory fibers in congenitally anophthalmic mice, *Neuroscience Letters*, 396:108-112, 2006.
75. Lebib, R., Papo, D., de Bode, S., Baudonniere, PM., Evidence of a visual-to-auditory cross-modal sensory gating phenomenon as reflected by the human P50 event-related brain potential modulation, *Neurosci Lett.*, 341(3), 185-188, 2003.
76. Littman, T., Kraus, N., McGee, T., Nicol, T., Binaural stimulation reveals functional differences between midline and temporal components of the middle latency response in guinea pigs, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 84(4), 362-372, 1992.
77. Longstaff, A., *Instant notes neuroscience*, BIOS Scientific Publisher, UK, 2000.
78. Lovelace, CT., Stein, BE., Wallace, MT., An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection, *Brain Res Cogn Brain Res.*, 17(2), 447-453, 2003.
79. Luparello, TJ., Stein, M., Park, CD., A stereotaxic atlas of the hypothalamus of the guinea pig, *J Comp Neurol.*, 122(Apr), 201-217, 1964.
80. McCandliss, BD., Posner, MI., Givon, T., Brain plasticity and learning visual words, *Cognitive Psychology*, 33:88-110, 1997.
81. McGee, T, Özdamar, Ö, Kraus, N., Auditory middle latency responses in the guinea pig, *Ann. J. Otolaryngol.*, 4: 116-122, 1983.
82. McGee, T., Kraus, N., Comperatore, C., Nicol T., Subcortical and cortical components of the MLR generating system, *Brain Res.*, 544: 211-220, 1991.
83. McPherson, DL, Starr, A: Binaural interaction in auditory evoked potentials: Brainstem, middle- and long-latency components, *Hear. Res.*, 66: 91-98, 1993.
84. Miller, R., Ivanitsky, AM., Balaban PM., *Complex brain functions*, Harwood Academic Publishers, Singapore, 2005.

85. Molholm, S., Ritter, W., Murray, MM., Javitt, DC., Schroeder, CE., Foxe, JJ., Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study, *Brain Res Cogn Brain Res.*, 14(1), 115-128, 2002.
86. Morihisa, J.M., *Advances in brain imaging*, American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC 2005
87. Muş, N., Özdamar Ö., İşitsel beyin sapı yanıtları “temel bilgiler ve klinik uygulamaları”, Ankara, 1996.
88. Nelles, G., Jentzen W., Jueptner, M., Müler, S., Diener, H.C., Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography, *NeuroImage*, 13:1146-1154, 2001.
89. Noback, R.C., Strominger, L.N., Demarest, J.R., Ruggiero, A.D., *The Human Nervous System*, Humana Press, USA, 2005
90. Ochn S., *A history of nevre functions: From animal spirits to moleculer Mechanisms*, Cambridge University Pres, New York USA, 2004
91. Ozan, H., *Ozan anatomi*, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
92. Özdamar, Ö., Distribution of ABR components to monaural clicks in the guinea pig, *J. Acoust. Soc. Am.*, 65: 85-90, 1979.
93. Özdamar, Ö., Kraus, N., Grossmann, J., Binaural interaction in the auditory middle latency response of the guinea pig, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 63(5), 476-483, 1986.
94. Özgören, M., Öniz, A., *The Applied Brain Biophysics*, Dokuz Eylül Ünivesitesi Yayınları, İzmir, 2009
95. Padnick, LB., Linsenmeier, RA., Properties of the flash visual evoked potential recorded in the cat primary visual cortex, *Vision Res.*, 39(17), 2833-2840, 1999.
96. Pascual-Leone, A., Amedi, A., Frengi, F., Merabet, L.B., The plastic human brain cortex, *Annu. Rev. Neurosci.* 28:237-401, 2005.
97. Pehlivan, F., *Biyofizik*, Hacettepe-Taş Kitabevi, Ankara, 1997.

98. Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S., Cushman, A.J., A stereotaxic atlas of the rat brain, Plenum Press, New York, 1981.
99. Picton, T.W., Hink, R.F., Perez-Abalo, M., Evoked potentials: how now? J Electrophysiol Tech., 10, 177-221, 1984.
100. Picton, T.W., Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology., Elsevier, Amsterdam, 1988.
101. Purves, D., Augustine, J.G., Fitzpatrick, D., Hall, C.W., LaMantia, A.S., McNamara, O.J., Williams, M.S., Neuroscience, Sinauer Ass. USA, 2004
102. Ramachandran, V.S., Encyclopedia of the human brain, Elsevier Science, USA, 2002.
103. Rapisarda, C., Bacchelli, B., The brain of the guinea pig in stereotaxic coordinates, Arch Sci Biol., 61(1-4), 1-37, 1977.
104. Rauschecker, J.P., Harris, L.R., Auditory compensation of the effects of visual deprivation in the cat's superior colliculus, Exp Brain Res., 50: 69-83, 1983.
105. Rauschecker, J.P., Korte, M., Auditory compensation of early blindness in cat cerebral cortex, Journal of Neuroscience, 13(10):4538-4548, 1993.
106. Riddle, D.R., Brain aging: models methods and mechanism, CRC Pres, USA, 2007.
107. Robertson, I.H., Murre, J.M.J., Rehabilitation of brain damage: Brain plasticity and psinciples of guided recovery, Psychological Bulletin, Vol.125 No.5: 544-575, 1999.
108. Rössner, W., Stereotaktischer hirnatlas vom meerschweinchen, pallas verlag, Lochham bei München, 1965.
109. Sitizyo, K., Suzuki, M., Takeuchi, T., Saito, T., Visual evoked potentials (VEPs) by leadings on scalp and dura in rabbits, Nippon Seirigaku Zasshi., 55(11), 456-463, 1993.
110. Skinner, J.E., Neuroscience: A laboratory manual, W.B. Saunders Company, Philedelphia. 1971.

111. Spehlmann, R., Evoked potential primer, Butterworth Publishers USA, 1985.
112. Starr, A., Achor, L.J., Auditory brainstem responses in neurological disease, Arch Neurol., 32(11), 761-768, 1975.
113. Steger, J., Imhof, K., Denoth, J., Pascual-Marqui, R.D., Steinhausen, H.C., Brandeis, D., Brain mapping of bilateral visual interactions in children, Psychophysiology., 38(2), 243-253, 2001.
114. Suzuki, M., Sitizyo, K., Takeuchi, T., Visual evoked potentials in guinea pigs, Nippon Seirigaku Zasshi., 52(2), 47-53, 1990.
115. Suzuki, M., Sitizyo, K., Takeuchi, T., Saito, T., Development of visual evoked potentials in guinea pigs, Nippon Seirigaku Zasshi., 52(6), 206-211, 1990.
116. Suzuki, M., Sitizyo, K., Takeuchi, T., Saito, T., Visual evoked potentials from scalp in guinea pigs, J Vet Med Sci., 53(2), 301-305, 1991.
117. Suzuki, M., Sitizyo, K., Takeuchi, T., Saito, T., Changes in the visual evoked potentials with different photic conditions in guinea pigs, J Vet Med Sci., 53(5), 911-915, 1991.
118. Takeuchi, T., Suzuki, M., Sitizyo, K., Isobe, R., Saito, T., Umemura, T., Shimada, A., Visual evoked potentials in guinea pigs with brain lesion, J Vet Med Sci., 54(5), 813-82, 1992.
119. Teder-Salejarvi, W.A., McDonald, J.J., Di Russo, F., Hillyard, S.A., An analysis of audio-visual crossmodal integration by means of event-related potential (ERP) recordings, Brain Res Cogn Brain Res., 14(1), 106-114, 2002.
120. Tindal, J.S., The forebrain of the guinea pig in stereotaxic coordinates, J Comp Neurol., 124, 259-266, 1965.
121. Tsonis, P.A., Animal models in eye research, Elsevier, Dayton, OH, USA, 2008.
122. Ugan, P., TÜBİTAK yaz okulu notları, 6-17 Eylül (Bölüm 6, 7, 9), Samsun, 1984.

123. Urgan, P., Erar, H., Öztürk, N., Özmen, B., Human long-latency potentials evoked by monaural interruptions of a binaural click train: Connection to sound lateralization based on interaural intensity differences, *Audiology.*, 31(6), 318-333, 1992.
125. Walter, WG., The convergence and interaction of visual, auditory and tactile responses in human nonspecific cortex, *Ann. NY Acad. Sci.*, 112, 320-361, 1965.
126. Walz, W., *The neuronal environment*, Humana Press, USA, 2002
127. Wernick, JS., Star, A., Binaural interaction in the superior olivary complex of a cat, *J Neurophysiol.*, 31(3), 428-441, 1968.
128. Wrege, KS., Starr, A., Binaural interaction in human auditory brainstem evoked potentials, *Arch. Neurol.*, 38: 572-580, 1981.
129. Wickelgren, BG., Superior colliculus: some receptive field properties of bimodally responsive cells, *Science*, 173: 69-71, 1971.
130. Whitaker, H., Smith, CUM., Finger, S., *Brain mind and medicine*, Springer Science+Business Media, LLC, USA, 2007.
131. Wong, ROL., Retinal waves and visual system development, *Annu. Rev. Neurosci.*, 22:29-47, 1999.
132. Wu, M., Chiao, C., Light deprivation delays morphological differentiation of bipolar cells in the rabbit retina, *Brain Resarch*, 1170: 13-19, 2007.
133. XiaoHui, Z., Mu-Ming, P., *Progress in neural plasticity*, Science China, Vol.53 No.3: 322-329, 2010.
134. Zutphen, LFM., Baumans, V., Beynen, AC., *Labratuvar hayvanları bilminin temel ilkeleri*, Medipress, Ankara, 2003.