

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**KÖR BİREYLERDE VE NORMALLERDE KORTİKAL
EKSİTABİLİTENİN SİRKADİYEN ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ**

TUNCER YUMAK

**DANIŞMAN
PROF. DR. A. EMRE ÖGE**

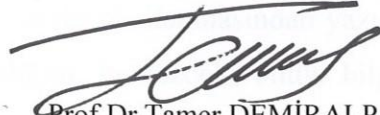
**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

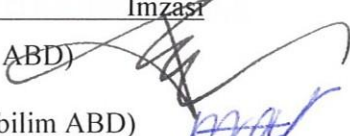
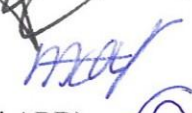
17 / 08 / 2010


Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : SİNİRBİLİM
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : SİNİRBİLİM
Tez Sahibi : TUNCER YUMAK
Tez Başlığı : Kör bireylerde ve normallerde kortikal eksitabilitenin sirkadiyen özelliklerinin belirlenmesi
Sınav Yeri : DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ
Sınav Tarihi : 09 / 08 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1. Prof. Dr. A. Emre ÖGE (Danışman) (İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD) 
2. Prof. Dr. Makbule AYDIN (İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim ABD) 
3. Prof. Dr. Asiye NURTEN (Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Araştırma Enstitüsü Fizyoloji ABD) 
4. Prof. Dr. Nurhah ENGİNAR (İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji ABD) 
5. Prof. Dr. Mehmet Barış BASLO (İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD) 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



TUNCER YUMAK

İTHAF

Sayın Binali Yumak'a,
Sayın Muammer Özdikmen'e,
Sayın Memet Özbey'e,

ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. A. Emre Öge'ye,

Görme engelli bireylerin çalışmaya katılımlarının gerçekleştirilmesindeki desteklerinden dolayı Görme Özürlüler Derneği (GÖZDER) değerli üyelerine,

TMS uygulamaları boyunca fedakarlık göstererek çalışmanın gerçekleşmesinde önemli katkılarda bulunan Sayın Dr. Necla Sözer'e,

Çalışmanın MR kesitlerinin alınması aşamasında sahip olduğu imkanları cömertçe bizlere sunan Sayın Uzm. Dr. Mehmet Calay'a,

Mesaisinden fedakarlık göstererek deney sonuçlarının analizinde tüm bilgi ve birikimini bizimle paylaşan Sayın Uzm. Dr. Vildan Yayla'ya,

Tükürük düzey analiz işlemleri boyunca yardımlarını esirgemeyen Dr. Zeynep Güneş Özunal'a,

Yaptığı oftalmolojik muayenelerle çalışmanın önemli bir ayağını gerçekleştirmemizi sağlayan Uzm. Dr . Barış Yeniad'a,

Tecrübeleriyle çalışmanın gerçekleşmesi konusunda yol gösterici fikirler sunan Sayın Prof. Dr. Derya Karadeniz'e,

Süresiz olarak laboratuvarının olanaklarını bizlere açan ve teşvik eden Sayın Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Eğitim ve tez dönemi süresince sabır göstererek engin bir hoşgörü içerisinde beni destekleyen eşim Elçin Savaş Yumak'a,

Eğitimimde katkısı olan başta ailem olmak üzere herkese sonsuz teşekkür ederim.

Tuncer Yumak

İstanbul-2010

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 5803

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sirkadiyen Ritm	3
2.1.1. Sirkadiyen Ritm Mekanizması.....	3
2.1.2. Sirkadiyen Ritmin İzlenmesi.....	5
2.1.3. Körlerde Sirkadiyen Ritm	6
2.1.4. Sirkadiyen Ritm Günümüzde Yoğun Olarak Nelerden Etkilenir?.....	7
2.1.4.1. Depresyon	7
2.1.4.2. Uyku Problemleri	7
2.2. TMS	8
2.2.1. Manyetik Uyarım	8
2.2.2. TMS ile Manyetik Uyarım.....	9
2.2.2.1. TMS’de Vücuttaki Uyarım Mekanizması	10
2.2.3. Navigasyonel TMS	11
2.2.4. TMS ile Kortikal Uyarılabilirlik Değerlendirmeleri	11
2.2.4.1. Motor Eşik.....	11
2.2.4.2. Katılım Eğrisi	12
2.2.4.3. Kısa Kortikal İnhibisyon = Short Intracortical İnhibition (SICI) ve Kortikal Fasilitasyon = Intracortical Facilitation (ICF).....	12
2.2.4.4. Kortikal Sessiz Süre	13

2.2.4.5. Kortiko-kortikal inhibisyon.....	13
2.2.4.6. Transkallosal İnhibisyon	13
2.2.4.7. Kısa ve Uzun Afferent İnhibisyon	13
2.2.5. Kortikal Uyarılabilirliğin Klinik Kullanım Alanları	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Olgular	15
3.1.1. Olguların Seçilmesi.....	15
3.1.1.1. Kör Bireyler	15
3.1.1.2. Kontrol Bireyler	16
3.2. Çalışma Günü Öncesi Hazırlıklar	16
3.3. Çalışma Günü.....	18
3.3.1. Tükürük Numunesin Alınması ve Saklanması.....	18
3.3.2. TMS Bataryasının Uygulanması.....	19
3.4. Oftalmolojik Muayene	19
3.5. Çalışmada Kullanılan Gereçler	20
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	21
3.7. Çalışma Süreçleri	22
3.7.1. Navigasyonel TMS Sistem Çalıştırılması	22
3.7.2. TMS Bataryası	25
3.7.2.1. Sıcak Noktanın Belirlenmesi.....	26
3.7.2.2. Dinlenme Motor Eşiği (RMT) ve Aktif Motor Eşik (AMT).....	27
3.7.2.3. Eşli TMS (Paired Pulse TMS) ile Kortikal Eksitabilite	28
3.7.2.4. Kortikal Sessiz Süre:	30
3.7.3. Tükürükte kortizol düzeyinin belirlenmesi	31
3.7.3.1. Ön işlemler	31
3.7.3.2. Tükürükte kortizol düzey testi	31
4. BULGULAR.....	34
4.1. Oftalmolojik Muayene	34
4.1.1. Kör Bireyler	34
4.1.2. Kontrol Bireyler	35
4.2. Kör ve Kontrol Bireylerde Sabah-Akşam Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklıkları.....	36
4.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	37
4.4. Tükürük Kortizol Düzeyi	37

4.5. Aktif Motor Eşik (AMT) ve Dinlenme Motor Eşiğı (RMT)	39
4.5.1. Aktif Motor Eşik (AMT).....	39
4.5.2. Dinlenme Motor Eşiğı (RMT)	40
4.6. Kortikal Sessiz Süre.....	41
4.7. Eşli TMS	42
5. TARTIŞMA	46
KAYNAKLAR	50
ETİK KURUL KARARI	57
ÖZGEÇMİŞ	59

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Kör Bireylerin Demografik Özellikleri	34
Tablo 4-2: Kontrol Bireylerin Demografik Özellikleri	35
Tablo 4-3: Sabah ve Akşam Saatlerinde Kör ve Kontrol Bireylerde Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklık Değer İstatistiği	36
Tablo 4-4: Sabah Saatlerinde Kör ve Kontrol Bireylerde Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklık Değer Ortalamaları ve İstatistiği	36
Tablo 4-5: Akşam Saatlerinde Kör ve Kontrol Bireylerde Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklık Değer Ortalamaları ve İstatistiği	37
Tablo 4-6: ISI 2,3, 10, 12, 100’de Tekrarlı ANOVA	42
Tablo 4-7: ISI (2-3) ve (10-12) Tekrarlı ANOVA	43
Tablo 4-8: Kör Bireylerde Sabah–Akşam Saatlerinde Taban-Tepe, Tepeden Tepeye ve Alan için ISI Oranları ile Sabah-Akşam İstatistiksel Farklılık Değerleri	44
Tablo 4-9: Kontrol Bireylerde Sabah–Akşam Saatlerinde Taban-Tepe, Tepeden Tepeye ve Alan için ISI Oranları ile Sabah-Akşam istatistiksel Farklılık Değerleri	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Sirkadiyen Ritm Mekanizması	4
Şekil 2-2: Yuvarlak ve Sekiz (Kelebek) Şekilli Sarımlardaki Manyetik Alan Bileşim ve Kesişimleri	9
Şekil 3-1: Çalışma Günü İşlem ve İncelemelerinin Zamansal Seyri	18
Şekil 3-2: Derin Dondurucudaki Tükürük Numuneleri	19
Şekil 3-3: Oftalmolojik Muayene	20
Şekil 3-4: TMS Uyarım Ortamı	22
Şekil 3-5: TMS Yazılımında Referans Nokta İşaretlenmesi.....	23
Şekil 3-6: Özel İzleçle Katılımcı Üzerinde Referans Nokta İşaretlenmesi.....	23
Şekil 3-7: TMS Yazılımının Gösterdiği Noktaların Katılımcı Kafası Üzerinde İzleçle İşaretlenmesi	24
Şekil 3-8: Navigasyon Sistemiyle Paralel Manyetik Uyarım	25
Şekil 3-9: Sıcak Noktanın Belirlenmesi.....	26
Şekil 3-10: Belirlenen Sıcak Nokta Koordinatına Uyarım	27
Şekil 3-11: TMS ile Hedef Kas Kayıtları	28
Şekil 3-12: Eşli Uyarım Çalışması. Üstteki trasede 12 ms ISI ile uyarım yapıldığında hedef kasta fasilite olmuş yanıt, alttaki trasede ise 3 ms ISI eşli uyarımla inhibe olmuş yanıt örneği görülüyor.	29
Şekil 3-13: TMS Sistemindeki Koordinatsal İzleçler	30
Şekil 3-14: Hedef Kasta Görülen Kortikal Sessiz Süre	30
Şekil 3-15: Kortizol Kit İnkübasyon Öncesi.....	32
Şekil 3-16: Kortizol Kit Yuvacıklarına TMB Eklenmesi Sonrası	33
Şekil 4-1: Kör ve Kontrol Bireylerin Sabah-Akşam Tükürük Kortizol Düzeyleri.....	38
Şekil 4-2: Kör ve Kontrol Bireylerin Aktif Motor Eşikleri	39
Şekil 4-3: Kör ve Kontrol Bireylerin Dinlenme Motor Eşikleri	40
Şekil 4-4: Kör ve Kontrol Bireylerin Kortikal Sessiz Süreleri	41

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AD	: Anlamalı Değil
ANOVA_{RM}	: Tekrarlı Varyans Analizi
AMT	: Aktif Motor Eşik
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
CD	: Kompakt Disk
CKI	: Casein kinase I
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual
EMG	: Elektromyografi
GABA	: γ Aminobutirik Asit
Hz	: Hertz
ICF	: İntrakortikal Fasilitasyon
ISI	: Farklı Uyarımlar Arası Aralık
LICI	: Uzun Kortikal İnhibisyon
MEP	: Motor Uyandırılmış Potansiyeller
MR	: Manyetik Rezonans
OD	: Optik Yoğunluk
ÖNAP	: Öncelikli Alan Projeleri
Paired Pulse TMS	: Eşli Transkranyal Manyetik Uyarım

PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
RMT	: Dinlenme Motor Eşiğı
RPM	: Dakikada Dönüş Hızı
rTMS	: Tekrarlı Transkranyal Manyetik Uyarım
SICI	: Kısa Kortikal İnhibisyon
SNC	: Suprakıyazmatik Çekirdek
SPGR	: Spoiled Gradient-Recalled
TMB	: Tetrametilbenzidin
TMS	: Transkranyal Manyetik Uyarım
3D	: 3 Boyutlu

ÖZET

Yumak, T (2010). Kör bireylerde ve normallerde kortikal eksitabilitenin sirkadiyen özelliklerinin belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, DETAE Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Canlılarda sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gün ışığına kısmen bağımlı olduğundan, görme duyusu tam kayıp bireylerde kortikal uyarılabilirliğin gün içinde farklı bir dalgalanma göstermesi mümkündür. Çalışmamızda, transkranyal manyetik uyarmı (TMS) yöntemleri kullanılarak normal bireylerin motor korteks uyarılabilirliklerinde sirkadiyen ritme paralel değişiklikler olup olmadığı ve kör bireylerin bu açıdan normal bireylere göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. Çalışmamıza 15 görme engelli birey ile 13 kontrol bireyi katıldı. Navigasyon sistemi için gerekli MR kesitleri alındıktan sonra çalışma günü, sabah 8 ve akşam 20 saatlerinde TMS çalışmaları yapıldı. Bunlar, aktif motor eşik (AMT), dinlenme motor eşiği (RMT), kortikal sessiz süre ve eşli uyarımla kortikal uyarılabilirlik çalışmalarından ibaretti. TMS uygulamaları öncesinde kortizol düzey belirlenmesi için tükürük örneği alındı. Aynı gün katılımcıların Oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Çalışmamızda kör bireylerin ortalama nabız, sistolik-diastolik arteriel tansiyon verilerinin kontrol bireylere göre daha yüksek olduğu ve bu farkın sabah değerleri için anlamlı olduğu görüldü. Sabah saatlerinde körlerde gözlenen kortizol düzey artışı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulundu. Her iki olgu grubunda kortikal sessiz süre sabah saatlerinde akşama göre daha uzun bulundu. Kör ve kontrol bireylerin akşam AMT değerlerinde, sabaha göre hafif fakat anlamlı bir düşme bulundu. Bu bulgular körlerde kortikal uyarılabilirlik açısından sirkadiyen ritmi sağlayacak içsel mekanizmaların korunduğunu düşündürdü. RMT değerleri ise sabah ve akşam saatlerinde kör grubunda kontrollere göre anlamlı derecede daha düşüktü. Bu bulgu kör bireylerde ortaya çıkan bir motor kortikal uyarılabilirlik artışı olarak yorumlandı. Olgu gruplarımızda eşli uyarımla saptanabilir bir sirkadiyen uyarılabilirlik değişikliği gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Kör bireyler, sirkadiyen ritim, kortizol, transkranyal manyetik stimülasyon, kortikal uyarılabilirlik.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 5803.

ABSTRACT

Yumak, T (2010). Determination of circadian characteristics of cortical excitability in blind and sighted subjects. İstanbul University, Institute of Health Science, DETAE Department of Neurosciences. Master Thesis. İstanbul.

Different rhythms of circadian oscillations can be observed in individuals with complete loss of vision, since the regulation of the circadian rhythm is partially organized by daylight. In this study, circadian changes in the excitability properties of the motor cortices of normal and blind people were investigated. Fifteen totally blind and 13 healthy control cases participated in the study. After the acquisition of MR sections required for the navigation system, TMS studies were performed at 8 a.m. and at 8 p.m on the same day. These were comprised of AMT, RMT, cortical silent period and paired stimulation studies. Saliva samples for the estimation of cortisol levels were taken before each TMS session. Ophthalmologic examinations were performed on the same day between two TMS sessions. Average morning heart rate, systolic and diastolic blood pressure values in the blinds were higher than those of controls, and this difference was interpreted as to be caused by unequal age distribution between the groups. The normal morning increase in the cortisol levels was found to be lower in blinds as compared to the controls, whereas both case groups showed similar diurnal variations in cortical silent periods which were longer in the morning sessions than in the evenings. A slight but significant decrease was observed in the evening AMT values in both groups as compared to those found in the morning sessions. These findings led us to think that the internal mechanisms which maintain circadian rhythm in terms of cortical excitability are preserved in blind subjects. RMT values in blind subjects were found to be significantly lower than those of controls, both in the morning and evening examinations. This was comparable to the previous studies reporting similar results with different TMS methods, and interpreted as due to increased motor cortical excitability caused by long-standing visual deprivation. Paired stimulation studies did not reveal significant circadian excitability changes in both groups.

Key Words: Blind subjects, circadian rhythm, cortisol, transcranial magnetic stimulation, cortical excitability.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 5803.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ne doğan güne hükmüm geçer,
Ne halden anlayan bulunur;
Ah aklımdan ölümüm geçer;
Sonra bu kuş, bu bahçe, bu nur.

Ve gönül Tanrısına der ki:
- Pervam yok verdiğin elemden;
Her mihnet kabulüm, yeter ki
Gün eksilmesin penceremden!

Cahit Sıtkı Tarancı

Canlılar, fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal açıdan günlük ritmik değişiklikler yaşarlar. Bu değişkenlerin anlamlı dalgalanmaları içsel bir zamanlamayla seyrini sürdürür. Dış etkenler ve özellikle de organizmadaki biyolojik saatler bu osilasyonları belirler. Dış etkenler, dünyanın kendi eksenini etrafında dönmesine bağlı 24 saatlik gece-gündüz döngüsü, dünyanın uydusu olan ayın yarattığı lunar ay döngüsü ve güneş yılı gibi fiziksel değişiklikler, yemek öğünleri ve sosyal düzen döngüleri biyolojik ritmimizi etkiler. Bu dış etkenlerden en baskını gece-gündüz döngüsüdür, retina üzerine her sabah düşen gün ışığı bilgisinin etkisiyle yaklaşık bir günlük (sirkadiyen) döngüyü içsel mekanizma yeniden başlatır (1,2).

Sirkadiyen ritimler çevresel değişmelere karşı organizmanın bir yanıtı değildir. Bu ritimler, içsel mekanizmalarla üretildikleri için farklı çevresel koşullarda bile sürmeye devam eder. Fakat çevresel zaman ipuçlarının alınamaması durumunda ritim periyodu sapma gösterir. Işık algısı sınırlı kör bireyler, 24 saatlik günlük ritimlerini ayarlamakta zorluk çekerler. Işık algısı olmayan körlerde ise çevreden gelen bir ışık bilgi işareti hiç yoktur, dolayısıyla bu kişiler kendi bağımsız içsel ritimlerini sürdürmek

eğilimindedirler. Çevreyle senkronize olamayan bu döngü, genellikle ileri veya geriye doğru sürüklenme eğilimi gösterir (3). Oluşan sürüklenme, günlük yaşama uyum açısından kör bireylere ciddi zorluklar yaşatır. Ortaya çıkan sürüklenen yaşam döngüleri, uyku problemleri ve çeşitli psikolojik sorunları beraberinde getirir (4).

Bireyin içsel sirkadiyen ritmi, kandaki kortizol ve melatonin hormonlarının gün içindeki seviye değişiklikleriyle takip edilebilir. Kortizol düzeyi, düzenli yaşam sürdüren bireylerde uykudan uyanma ile artışa geçer, kısa bir süre sonra günün en yüksek seviyesine ulaşır, akşam saatlerinde ise seviyesi düşer. Bu durumun aksine uyku zamanı yaklaştıkça, vücuttaki kortizol düzeyi azalırken, melatonin hormon seviyesinde artış görülür.

Yaşamın erken dönemlerinde belirli bir duyu modalitesini kaybeden bireylerin beyinlerinde, belirgin transmodal plastik değişiklikler meydana gelmektedir (5). Braille alfabesi okuyan kör bireylerin, kullandıkları duysal ve motor fonksiyonların, beyinde daha geniş bölgelerle temsil edildiği ve uyarılabilirlik düzeylerinde artış görüldüğü dikkat çekmektedir (6,7,8). Günlük ritm ile gün içindeki düzeyi değişkenlik gösteren kortizol hormonunun, motor uyarılabilirlik üzerindeki etkileri son zamanlarda çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmada, Transkranyal Manyetik Uyarım = Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) yöntemleri kullanılarak normal bireylerin motor korteks uyarılabilirliklerinde sirkadiyen ritme paralel değişiklikler olup olmadığı ve kör bireylerin bu açıdan normal bireylere göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

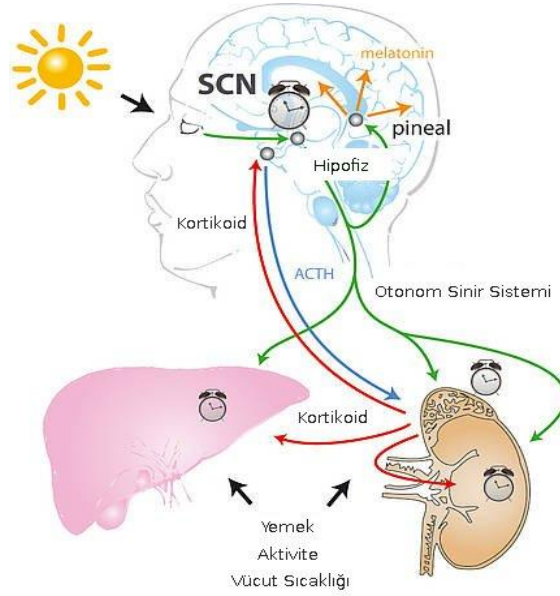
2.1. Sirkadiyen Ritm

Fizyolojik fonksiyonlar, gün içerisinde anlamlı dalgalanmalar gösterir, bu günlük ritmik değişiklikler “Sirkadiyen ritm” olarak tanımlanır. Bu terim, 1959 yılında Franz Halberg tarafından latince “circa” (yaklaşık) ve “dies” (gün) sözcüklerini birleştirilmesiyle türetilmiştir. 1970 yıllarının başında, Suprakirazmatik çekirdeğin (SCN), memelilerin en önemli içsel saati olduğu belirlenmiştir (9,10). Sirkadiyen ritm, insan vücudunda yüzlerce fizyolojik düzeneği (hormon salınımı, merkezi vücut sıcaklığı, bağışıklık fonksiyonu, gastrik asit sekresyonu, barsak motilitesi, kan basıncı, böbrek fonksiyonları, ilaç tesiri ve ilaç toksisitesi) etkiler ve organizma içinde oluşturduğu eş zamanlı koordinasyonla, farklı zamanlarda yapılacak tipik günlük görevler için organizmayı hazır tutar (11).

2.1.1. Sirkadiyen Ritm Mekanizması

Işık retinaya etki ederek sirkadiyen sistemdeki en önemli faz sıfırlayıcı görevi üstlenmektedir. Bu etki, sabah saatlerinde fazı öne alırken, akşam saatlerinde fazı geciktirmektedir. Işığa ait bilgi, retina tarafından hipotalamik yol aracılığıyla SCN’e iletilir (12).

Sirkadiyen ritm mekanizması Şekil 2-1’de grafiksel olarak gösterilmiştir (13).



Şekil 2-1: Sirkadiyen Ritm Mekanizması

Sirkadiyen ritm, canlı türlerinin gün içinde farklı zamanlarda karşılaşacakları değişimler gerçekleşmeden önce bu değişime hazırlıklı olmayı sağlayan biyolojik bir uyumdur. Işık bilgisinin SCN’e girişiyle, çeşitli genlerin indüksiyonu ve kromatin tekrar modellenmeleri olduğu görülmüştür (14,15). Evrimsel bir kazanım olarak birçok canlı türünde benzer adımlarla yürüyen sirkadiyen ritmin moleküler mekanizmaları birçok çalışmada gösterilmiştir (16).

SCN, memeliler grubunda bulunan farelerde de merkezi içsel saattir. Clock geninin klonlanmasıyla, bu genin kodladığı proteinin, DNA (Deoksiribonükleik asit) bağlayıcı bölgesinin yanı sıra protein-protein bağlayıcı bölgesinin de olduğu tanımlanmıştır. Moleküler çalışmalar, transkripsiyon aktivatörü BMAL1, üç homolog Per ve bir homolog Tim genlerinin Clock geniyle etkileşimde olduğunu belirlemiştir. mPer1, mPer2 ve mPer3 genlerinden her biri hücre içerisinde günün farklı zamanlarında maksimum seviyeye ulaşır. Hücredeki keskin zamanlı ve genlikli osilasyon döngüsü, hücresel iki reseptör proteini (Rev- Erba ve RORA) ile sağlanır. Bmal1 ekspresyonu,

Rev-Erba ile inhibe olurken, RORA ile aktive olur. Bmal1 seviyesindeki artış, Per proteinin ekspresyonunu aktive eder ve sirkadiyen günün sonuna doğru Per maksimum seviyeye ulaşır. mPer, çekirdek içine girdiğinde, Clock proteinin üzerindeki protein-protein bağlama bölgesiyle etkileşime geçer ve BMAL1/CLOCK proteininin promotor aktivatör bölgesini engelleyerek, bu proteinin transkripsiyonunu baskılar. Posttranslational modifikasyon sonucunda oluşan Casein kinase I (CKI) ϵ and δ izoformları, Per, Cry ve Bmal1 proteinlerine fosfor bağlayarak, kararlılıklarını bozar ve dolayısıyla Clock proteininin transkripsiyonunu yeniden aktive eder (17).

Işık bilgisini alan suprakiazmatik çekirdek, aynı zamanda intergenikulat demet ve serotonerjik projeksiyonlarıyla nöropeptit Y üzerinden ışık bilgisi içermeyen ve beynin değişik bölgelerinden gelen verileri de alır (18,19). Vücuttaki sirkadiyen saatler, vücut salgı ve nöronal yollar eşliğinde daha çok otonom sinir sistemi tarafından senkronize edilmektedir. Ritmik olarak hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH), pineal bezden salgılanan melatonin, böbrek üstü bezlerden salgılanan kortikoidler, fizyolojik fonksiyonların senkronizasyonuna sinir sistemiyle geri beslemeli olarak çalışarak katkıda bulunurlar. Işık bilgisi içermeyen, yemek saati ve çeşitli sistemik ipuçlar da periferalde saatleri ayarlamak için içsel bağlantıları kuvvetlendirir. Moleküler mekanizmalarda da görüldüğü gibi sirkadiyen sistem, alternatifli bir düzenektir, geri beslemeli olarak çalışır. Astronotlar ve denizaltıcılar gibi bazı meslek gruplarında çalışanların ve kör bireyler gibi çeşitli güç fiziksel koşullarda bulunanların SCN'lerini ışık bilgisiyle senkronize edilememeleri nedeniyle, biyolojik saat ritimleri bozulur. Uzun uçak yolculukları sonrasında, normal düzenli sirkadiyen ritme sahip bireylerde bile geçici olarak sirkadiyen sürüklenmeler meydana gelmektedir, jet-lag olarak adlandırılan bu durum, ciddi iş kaybı meydana getirir (20).

2.1.2. Sirkadiyen Ritmin İzlenmesi

Birçok canlı türünde benzer adımlarla yürüyen sirkadiyen ritmin takibi son yıllarda önem kazanmıştır. Çeşitli nedenlerle bireysel olarak değişiklik gösterebilen içsel saat, birçok fizyolojik değişkenle takip edilmek istenmiştir, bu değişkenlerden kortizol, melatonin düzeyi ve vücut sıcaklığı, sirkadiyen ritm takibi için sıkça kullanılırlar.

Kortizol hormonu, kanda gün içinde gösterdiği anlamlı dalgalanmalarla sirkadiyen ritm konusunda bizlere ipucu verir. Kortizol, adrenal korteksin zona fasikülata bölgesinde üretilen kortikosteroid hormonudur (21). Kortizol seviyesi, serum ve tükürük analizi ile belirlenebilir. Serumda bulunan serbest kortizol, tükürük içerisine kolayca geçer, dolayısıyla tükürükte ölçülen kortizol seviyesi, serumdaki serbest kortizol konsantrasyonunu yansıtır (22). Uyku başlangıcında ve derin uykuda kortizol salınımı azalırken, hafif uyku ve uykudan uyanma esnasında kortizol seviyesinde artış olur (23).

2.1.3. Körlerde Sirkadiyen Ritm

Işık algısı olmayan kör bireylerin daha çok serbest sirkadiyen ritme sahip olması, sirkadiyen mekanizmalardaki ilgili çevresel ipuçlarının retinohipotalamik yol ile SCN'e ulaşamaması olarak açıklanabilir. Işık bilgisi alamayan SCN, nöronal çoklu yollarla pineal bezi de uyaramaz, dolayısıyla körlerde gece melatonin hormon düzeyinde normallere göre farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığı araştırmak için, ışık algısı olmayan kör bireylere, 5 mg melatonin hormonu oral yoldan 3 hafta süreyle uyku zamanlarında verilmiş ve içsel ritmlerinin değiştiği görülmüştür (24).

Kör popülasyonu içerisinde uykusuzluktan yakınma sıklığı, normal popülasyondan yüksektir (25). Körlerdeki uykusuzluğun tek nedeni sirkadiyen ritm düzensizlikleri olmayabilir. Kullanılan ilaçların yan etkileri, depresyon, endişe, uykuda ağrı veya solunumla ilgili problemler diğer nedenler arasında olabilir. Işık algısı olmayan körlerde yapılan çalışmada, merkezi vücut sıcaklıkları ve kortizol seviyesi seri ölçümlerle değerlendirilmiş ve tekrarlayıcı uyku bozuklukları ile seyreden serbest sirkadiyen ritme sahip oldukları gösterilmiştir (26).

2.1.4. Sirkadiyen Ritm Günümüzde Yoğun Olarak Nelerden Etkilenir?

Günümüz toplumunda yaşayan bireyler, iş hayatındaki rekabetçi ortam ve yaşanan ekonomik problemler neticesinde yoğun ve stresli bir çevrede yaşamak zorunda kalmaktadırlar. Bu zor çevre, bireylerde depresyon ve uyku sorunlarına neden olarak sirkadiyen ritmi etkiler.

2.1.4.1. Depresyon

Sürekli yaşanan stres ve olumsuz koşullar bireylerin yaygın ruh sağlığı sorunu olan depresyon davranışları göstermesini kolaylaştırmıştır. Yaşanan duygudurum bozukluklarıyla, bireylerin vücut fonksiyonlarının değiştiği ve baskılanmış anormal sirkadiyen ritm profili gösterdikleri görülmüştür (27,28,29).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), uygulandığı kişilerin depresyon belirtilerinin derecesini objektif olarak belirler, depresyonda görülen duygusal bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçer (30,31).

2.1.4.2. Uyku Problemleri

Uyku, vücut için fizyolojik ihtiyaçtır. Vücudun yenilenmesi, yaşlanma sürecinin geciktirilmesi, korneal anoksinin önlenmesi ve nöronal bütünlüğün korunması gibi birçok süreç uyku sayesinde gerçekleşir, dolayısıyla yoksunluğunda vücut fonksiyonlarında sorunlar gözlenir (32). Yapılan çalışmalarda, uyku yoksunluğunun farelerde sirkadiyen ritmi değiştirdiği görülmüştür (33).

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual IV)'a göre çok çeşitli uyku bozukluğu sınıflandırmaları bulunmaktadır. Uyku bozuklukları temel olarak 3 grupta değerlendirilir:

- 1. Psikiyatrik bozuklukları:** Panik bozukluklar, major depresyon, şizofreni, manik epizod ve I-II-III eksen bozukluklar.

2. **Parasomia:** Uykuda görülen kâbuslar, uykuda dolaşma ve uykuda anksiyete ve çeşitli parasomnialar (uykuda konuşma, uykuda dış gıcırdatma ve uykudaki davranış bozukluğu).
3. **Primer uyku bozuklukları:** Primer insomnia, primer hipersomia, narkolepsi, solunumla ilgili uyku bozukları, sirkadiyen ritm ile ilgili uyku bozuklukları ve diğer insomnialar'dır.

Primer uyku bozukları arasında sirkadiyen ritm ile ilgili uyku bozuklukları da bulunmaktadır. Uyku bozukluğu ve sirkadiyen ritm arasındaki ilişki çift taraflıdır. Uyku bozukluğu problemi olan kişilerin sirkadiyen ritmlerinde değişiklik olur, aynı zamanda sirkadiyen ritmi farklı nedenlerle değişmiş bireylerde de primer uyku bozuklukları gelişir (34).

Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku aktivitesi, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyon bozukluğu olmak üzere 7 alt ölçekte sonuç vererek bireyin uyku kalitesi bozukluğunu yansıtan, ülkemizde de geçerlilik çalışmaları yapılmış olan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) yaygın olarak kullanılır (35,36).

2.2. TMS

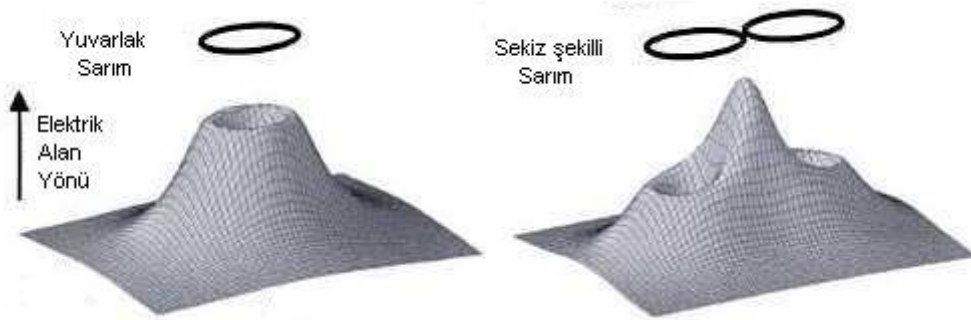
2.2.1. Manyetik Uyarım

TMS sistemindeki kapasitörde depolanan yüksek miktardaki elektriksel yük, kısa bir süre içerisinde sarım içindeki iletkenin yüksek akım ile geçerken sarıma dikey manyetik alan oluşturur. Bu manyetik alan, doku üzerine uygulanırsa, sıvı-elektrolit içeren dokularda akım indüklenir, bu akım sarımdaki akıma paralel fakat ters yöndedir. Bu akım, yeterli şiddette ve uyarılabilir membranlara göre uygun yönelimde ise ulaştığı nöral dokuları uyarır.

2.2.2. TMS ile Manyetik Uyarım

İçerisinden birkaç yüz mikrosaniye süreyle yüksek amperli akım geçirilen manyetik sarım, kranyum üzerine tanjansiyel şekilde yerleştirilir. Manyetik alan genellikle kayba uğramadan kalvaryum çevresindeki yumuşak dokuları ve kemiği aşar ve bu dokularda eksitasyona yol açmaz. Bu nedenle elektriksel transkranyal uyarımlara oranla çok daha ağrısız çalışmalar yapılmasını sağlar. Beyne ulaşan manyetik alan doku içinde sarmaldaki akım yönünün tersine iyon akımlarına yol açar. Bu akımlar kortekste yüzeye paralel yönde oldukları için tercihen yine yüzeye paralel seyreden ara nöronlar uyarılır. TMS, kortekse dikey seyreden piramidal nöron aksonlarını genellikle doğrudan uyarmaz. Bu nöronlar, ya eksitator ara nöronlar tarafından dolaylı olarak uyarılır; ya da yüksek TMS güçlerinde ve belirli sarım pozisyonlarında uyarılabilir.

Çok farklı şekillerde sarımlar tasarlanmış olmakla birlikte genellikle yuvarlak şekilli ya da sekiz şekilli olanlar kullanılır. Yuvarlak ve sekiz (kelebek) şekilli sarımlardaki manyetik alan bileşim ve kesişimleri Şekil 2-2’de grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 2-2: Yuvarlak ve Sekiz (Kelebek) Şekilli Sarımlardaki Manyetik Alan Bileşim ve Kesişimleri

Yuvarlak şekilli TMS sarımları, güçlü manyetik alan verirler, fakat odaklanmış uyarım yapamazlar. Sekiz (kelebek) şekilli sarımlarda ise, içinde akımın birbirine ters yönde hareket ettiği iki sarım vardır. Bunların hareket yönlerinin kesişme noktasında iki

halkada da aynı yönlü manyetik alan elde edilir ve manyetik uyarım burada en yüksek düzeyde olur. Bu nedenle odaksal uyarımın amaçlandığı çalışmalarda sekiz şekilli sarımlar kullanılır.

2.2.2.1. TMS’de Vücuttaki Uyarım Mekanizması

TMS, piramidal hücreleri, genellikle korteks yüzeyine paralel seyreden eksitator ara nöronlar üzerinden dolaylı olarak uyarır. Bunlar piramidal nöronların aksonları boyunca yayılan ardışık indirekt dalgalara (İ Dalgası) neden olur. Piramidal hücrelerin nadir durumlarda doğrudan uyarılması ise direkt dalgalara (D Dalgası) yol açar. Uyarım sonucu ortaya çıkan D ve ardışık İ dalgaları akson boyunca yayılır. Motor korteks uyarı sözkonusu olduğunda omirilik ön boynuz motor hücrelerine ulaşan bu ardışık impulslar ön boynuz hücresi membranını depolarize ederler ve bu membranın o anki uyarılabilirlik durumuna göre motor nöron aksonunda aksiyon potansiyeli ortaya çıkmasını sağlarlar. Kortikospinal yolla aşağıya inen D ve İ dalgaları ön boynuz hücre havuzunu oluşturan nöronları farklı uyarılabilirlik durumlarında bulacağı için hedef kastan kayıtlanan motor yanıtlar her uyarımda farklı latans ve büyüklükte kaydedilir. Hedef kasa yaptırılan istemli kası yine aynı nedenle uyarım eşiğini düşürür, elde edilen yanıtın genliğini büyütür, latansını kısaltır (37).

Manyetik sarımın etrafındaki uyarım gücü, sarımdan uzaklaşıldıkça uzaklığın karesi oranında azalır, bu nedenle pratikte ancak kortikal uyarım amacıyla kullanılır. Korteksin her yeri TMS ile uyarılabilir ve belli korteks bölgelerinin uyarılması sonucunda çeşitli kortikal fonksiyonlarda ortaya çıkan değişiklikler ölçülmeye çalışılır. Bu yöntem kullanılarak son 25 yılda fonksiyonel nöroanatomi ve nöroplastisite konusunda yoğun bilgi elde edilmiştir. Kaslardan kaydedilen motor yanıtlar en kolay ölçülebilen elektrofizyolojik parametreleri oluşturduğundan, TMS çalışmalarında en çok Motor Uyandırılmış Potansiyeller (MEP) kullanılmaktadır. Bu yöntemle kortikospinal yollardaki iletim, nöroanatomi ve nörofizyoloji çalışmalarında olduğu kadar klinik amaçlarla da araştırılmaktadır. MEP’in diğer kullanım alanları kortikal uyarılabilirlik (eksitabilite) plasitite ve diğer nöroanatomik çalışmalardır (38).

2.2.3. Navigasyonel TMS

Kortekste belli bir yeri uyardığımızdan emin olmak için geliştirilen navigasyon yöntemleri vardır, sisteme MR (Manyetik Rezonans) bilgisi yüklenmiş şekilde ortamdaki alıcılar tarafından tanınan belirteçli manyetik sarım ile uzaysal koordinat izleri sisteme sürekli gönderilerek hasta kafası üzerinde hareket edilir. Böylelikle MR bilgisi üzerinde manyetik sarım ile kortekste hangi girusa odaksal uyarım yaptığımızdan emin oluruz. Hastanın MR imajı, kafa şekli ve kullanılan manyetik sarım arasında ilişki kurarak gerçekleştirilen bu sistemler, manyetik sarımın değişen konumuna göre kafatası içinde oluşan elektrik akımını matematiksel olarak hesaplayarak uygulayıcıya anlık bilgi verir.

2.2.4. TMS ile Kortikal Uyarılabilirlik Değerlendirmeleri

Kortikal uyarılabilirliği farklı açılardan değerlendirebilmek için çeşitli manyetik kortikal uyarım yöntemleri kullanılır, böylelikle beyin fizyolojisindeki değişiklikler daha iyi anlamaya çalışılır. Başlıca kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

2.2.4.1. Motor Eşik

Motor korteksin uyarımı ile kayıt kasından yanıt alabildiğimiz en düşük manyetik uyarım şiddetine, inceleme yaptığımız bölgenin *motor eşiği* denir. Bu eşik değeri, incelenen bölgedeki nöronların bireysel uyarılabilirlik ve yoğunluk özellikleri neticesinde ortaya çıkar. Sodyum ve kalsiyum kanallarını etkileyen ilaçların membran uyarılabilirliğini ve motor uyandırılmış potansiyel eşiğini etkilediği görülmüştür (39,40).

Manyetik uyarım şiddeti, manyetik uyarıcının maksimum çıkış yüzdesi olarak ifade edilir (41). Hedef kas istirahat halindeyken 10 uyarımın en az 5'inde hedef kasta tepeden tepeye genliği 50 μ V ve üstü yanıt elde edilebilen uyarım şiddetine, *dinlenme motor eşiği (RMT)* denir, aynı nokta üzerindeyken, hedef kas maksimal gücünün yaklaşık % 20 düzeyinde istemli kası yaparken, ardarda verilen 10 uyarımın en az

5'inde tepeden tepeye 100 μ V ve üstü yanıt elde edilebilen uyarım şiddetine, *aktif motor eşik (AMT)* denir.

2.2.4.2. Katılım Eğrisi

Katılım eğrisi, hedef kasın kasılma gücü ve manyetik uyarım şiddeti ile motor uyandırılmış potansiyel büyüklüğündeki artış arasındaki ilişkiyi gösterir. Manyetik uyarım arttıkça, eşik seviyesinde uyarılan nöronlara, aktivasyon eşiği yüksek, manyetik uyarımın uygulandığı bölgeden uzakta ve daha seyrek uyarılabilen nöronlar eklenir.

2.2.4.3. Kısa Kortikal İnhibisyon = Short Intracortical Inhibition (SICI) ve Kortikal Fasilitasyon = Intracortical Facilitation (ICF)

Eşli TMS çalışmalarıyla korteksteiki ara nöronların etkileşimleri incelenirken SICI ve ICF görülür. Bu çalışmalarda başlangıçta verilen birinci eşikaltı uyarım (şartlayıcı), yeterli sayıda kortikal nöronu aktive eder, fakat omurilik üzerinden motor uyarılmış potansiyel yanıt oluşturmaz, bu uyarımdan kısa bir süre sonra eşik üstü şiddette ikinci uyarım (test) verilir. Bu iki potansiyel arasındaki zaman (interpotansiyel interval=ISI), test uyarımla elde edilen motor yanıtın büyüklüğünü etkiler. Kısa ISI ile verilen (<5 ms) verilen test uyarımı inhibisyon etkisi yaratırken, 8 ms – 30 ms aralığındaki ISI'ler fasilitasyon etkisi yaratır. İnhibisyon, genellikle γ Aminobutirik Asit A (GABA-A)'nin aktif olarak rol aldığı GABAerjik sistem etkisiyle oluşur.

İkinci tip eşli uyarıda, aynı şiddette iki uyarım uygulanır, iki uyarı da eşik üstünde olduğu için iki yanıt alınır. İlk uyarı yanıtı sebep olur ve ikinci yanıtı örter, dolayısıyla kısa ISI değerlerinin incelenmesi için uygun değildir. GABA (A), inhibitör internöronları, glutamate ise eksitatör internöronları aktive eder. ISI 100'den büyük değerlerde inhibitor internöronların aktivasyonunda GABA (B) rol alır. Eşli TMS ile eşik üstü 50-200 ms aralığında verilen uyarım ile *Uzun Kortikal İnhibisyon (LICI)* değerlendirilir. LICI ile kısa SICI farklıdır, test uyarımın şiddeti arttıkça uzun kortikal inhibisyon azalır, fakat kısa kortikal inhibisyon artar. Farklı bireylerde elde edilen LICI ve SICI seviyesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. İnsan motor korteksindeki inhibitor mekanizmalarının etkileşimi, LICI'nin SICI'yi inhibe ettiğini göstermiştir (42).

Üçüncü tip eşli uyarıda, birinci uyarım eşik üstü, ikinci uyarım eşik altı olarak uygulanır. GABA (B)'nin rol aldığı I (İndirekt) dalgaların etkileşimleri araştırılır.

2.2.4.4. Kortikal Sessiz Süre

TMS ile oluşturulan süregiden istemli EMG (Elektromyelografi) aktivitesindeki görülen kesinti, *kortikal sessiz süre* olarak ifade edilir. Kortikal sessiz sürenin ilk bölümü, omirilik direncinden kaynaklanır, ikinci bölüm tamamen kortikal inhibisyon sonucu oluşur. İkinci bölümde görülen inhibisyonda GABA (B) reseptörü aktif rol alır.

2.2.4.5. Kortiko-kortikal inhibisyon

Beyin hemisferlerinden birinde premotor kortekse uygulanan uyarım, aynı veya karşı hemisferdeki motor kortekste uyarılabilirliği etkiler (43).

2.2.4.6. Transkallosal İnhibisyon

Beyin hemisfer birincil motor korteks bölgelerinden birine uygulanan uyarım neticesinde karşı hemisfer birincil motor kortekste 8-50 ms aralığında görülen inhibisyon *transcallosal inhibisyon* olarak adlandırılır (44).

2.2.4.7. Kısa ve Uzun Afferent İnhibisyon

Elde, somatosensoriyel uyarım sonucunda 20 ms-200 ms aralığı süresiyle kısa ve uzun afferent inhibisyon görülür (45).

2.2.5. Kortikal Uyarılabilirliğin Klinik Kullanım Alanları

Kortikal uyarılabilirlik incelemelerinden elde edilen sonuçlar çeşitli hastalık süreçlerinin fizyopatolojisinin anlaşılması ve potansiyel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için ipucu verir.

Hastanın paralize olduğu akut evrede, motor uyandırılmış potansiyelin varlığı, iyi bir prognoz işaretidir (46). Nedeni bilinmeyen genelleştirilmiş ve ilaç uygulanmamış epilepsi vakalarında motor eşiğinin düştüğü görülmüştür (47).

İlerlemiş miyoklonik epilepsi vakalarında, motor eşiğin normal, fakat kortikal inhibisyonun 100-150 ms aralığında azaldığı ve 50 ms’de kolaylaştırmanın arttığı görülmüştür (48). Kas tonusu bozukluğunda, motor eşik değeriinde değışim görölmezken, motor uyandırılmış potansiyel katılım eğrisinde eğimin artmış olduğı ve kortikal inhibisyonun azaldığı görülmüştür (49).

Parkinson hastalarında, motor eşik değeriinin değışmediğı, motor uyandırılmış potansiyel katılım eğrisininde eğiminin arttığı, istemli kasının motor uyandırılmış potansiyel üzerinde daha az kolaylaştırma yaptığı ve kortikal sessiz sürenin kısaldığı görülmüştür. Huntington hastalığında, hastaların istemsiz kas hareketleri varlığı nedeniyle fizyolojik ölçümleri değışiklik göstermektedir. Dopaminerjik fonksiyonların yüksek aktivitede olması, kortikal sessiz süre artışına neden olmuştur (50).

Tourette Sendromunda ise motor eşiğı normal, fakat kortikal sessiz süre ve kortikal inhibisyonun azaldığı görölmektedir (51).

Şizofreni hastalarında, tekrarlı TMS uygulamasının 1 Hz’de yarattığı inhibitor etki işitsel kortekse uygulanarak, yaşanan işitsel halisünasyonlar azaltılmıştır (52).

TMS uyarımın sinaptik etkinliğı değıştirebilme yeteneğı ve tekrarlı TMS (rTMS) uygulamalarının beyinde meydana getirdiğı uzun dönemli etki ve sonrasında ortaya çıkan anatomik değışiklik bilgileri doğrultusunda ilaç araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

3.1.1. Olguların Seçilmesi

3.1.1.1. Kör Bireyler

Mayıs 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Görme Özürlüler Derneği genel merkezi ziyaret edilerek üye kayıt defteri tarandı ve ışık algısı olmayan erkek üyeler seçildi.

Çalışma için erkek bireylerin seçilme nedeni kadınların menstrüasyon döngüsündeki hormon değişimlerinin kortikal uyarılabilirliği etkilediği yönündeki bildirilerdir (53). Seçilen 44 bireyle ya da yakınlarıyla telefonla temas kuruldu ve ışık hissi dâhil görme algılarının olmadığına doğrulanmasının yanı sıra, çalışma için dışlama ölçütü teşkil eden aşağıdaki hususlar soruldu:

1. Hastanın aydınlatılmış onam vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu veya afazisi olması,
2. Ciddi kafa travması, epileptik nöbet veya ailede epilepsi öyküsü bulunması,
3. Olguların baş ve çevresinde metal protez, anevrizma klibi, koklea implantı, kalp pili taşıyor olması,
4. Trisiklik antidepresan, trankilizan, nöroleptik ya da antikovülsif ilaç kullanıyor olması,

5. Elektrofizyolojik incelemenin yapılacağı ekstremitelerde daha önce meydana gelmiş ciddi hareket kısıtlılıklarının bulunması.

Görme algısı bulunmayan ve yukarıdaki dışlama ölçütlerini taşımayan kişiler arasında çalışmaya katılmayı kabul eden 17 birey davet edildi. Bu olgulardan 15'i (yaş: 18-60, ortalama: $37,66 \pm 14,2$) planlanan günde çalışmaya geldi ve bunların tümü çalışmayı tamamladı.

3.1.1.2. Kontrol Bireyler

Araştırmacının yerleşim çevresinden bu çalışmaya katılmak için gönüllü olan sağlıklı ve yukarıdaki TMS dışlama kriterlerini taşımayan 15 erkek birey (yaş: 18-42, ortalama: $30,23 \pm 8,92$) çalışmaya davet edildi. Uygulanan sorgulamalar neticesinde bu gruptaki 2 birey deneyden dışlandı. Bu kişilerden ilki, ilçe belediyesinde sürekli gece bekçiliği yapması (54), diğeri ise oftalmolojik sorgulamada doğuştan genetik kökenli bir hastalık ile görme yetisini kaybettiği öğrenilen iki erkek kardeşinin bulunması nedeniyle çalışmadan dışlandı (55).

Tüm katılımcılara incelemeler öncesinde yazılı bilgilendirilmiş onam formu verildi. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 22 Ocak 2009 tarih ve 2009/197 numaralı onay alındı.

3.2. Çalışma Günü Öncesi Hazırlıklar

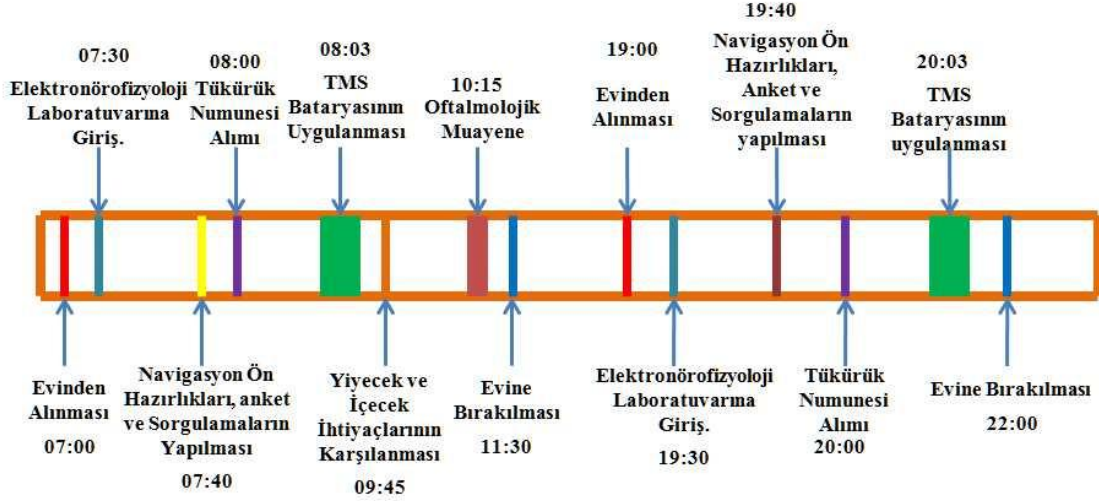
Çalışma gününden önceki hafta içerisinde bir gün hasta ile buluşularak aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Katılımcılar, pacemaker kullanımı, seksüel bozukluk, otonom bozukluk, endokrinolojik özellikler, epilepsi öyküsü, geçirilmiş kafa travması veya kafaya yönelik operasyon öyküsü, vücutta metalik yabancı cisim bulundurup bulundurmadıkları ve kullanılan ilaçlar konusunda yeniden sorgulandı.

2. Uyku kalitelerinin kantitatif ölçümünü gerçekleştirmek için 24 soruluk *Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi* (PUKİ) anketi uygulandı.
3. Depresyon açısından değerlendirmek için 21 soruluk *Beck Depresyon Ölçeği* (BDÖ) uygulandı.
4. Katılımcılar, deneyden önceki gün, çalışmaya gönüllü destek veren özel bir MR merkezine götürülen navigasyon sistemi için gerekli MR kesitleri alındı. Bu merkezde, GE Sigma Excite 1,5 Tesla Manyetik Görüntüleme cihazı ile Sagittal Kararsız “Spoiled Gradient-Recalled” (SPGR) dalga, Dicom formatında 192 dilim ve 1 milimetre kalınlığından 256x256 matriks boyut özellikli 3D formatında veri alındı, kaydedildi ve CD (Kompakt Disk) formatında teslim alındı. MR kesitlerinin alınması ortalama 10 dakika sürdü.
5. MR kesitleri alınmasının sonrasında, çalışma günü alınacak tükürük numunesinin sağlıklı sonuç verebilmesi için numune alınmadan 1 saat öncesine kadar sigara içilmemesi, yüksek şeker içeren besinlerin tüketilmemesi, kahve, süt, asitli içeceklerin içilmemesi, dişlerin fırçalanmaması ve son 24 saat içerisinde alkol alınmaması konusunda katılımcılara bilgi verildi ve katılımcı evine gönderildi.

3.3. Çalışma Günü

Çalışma günü işlem ve incelemelerinin zamansal seyri Şekil 3-1’de grafiksel olarak gösterilmiştir.

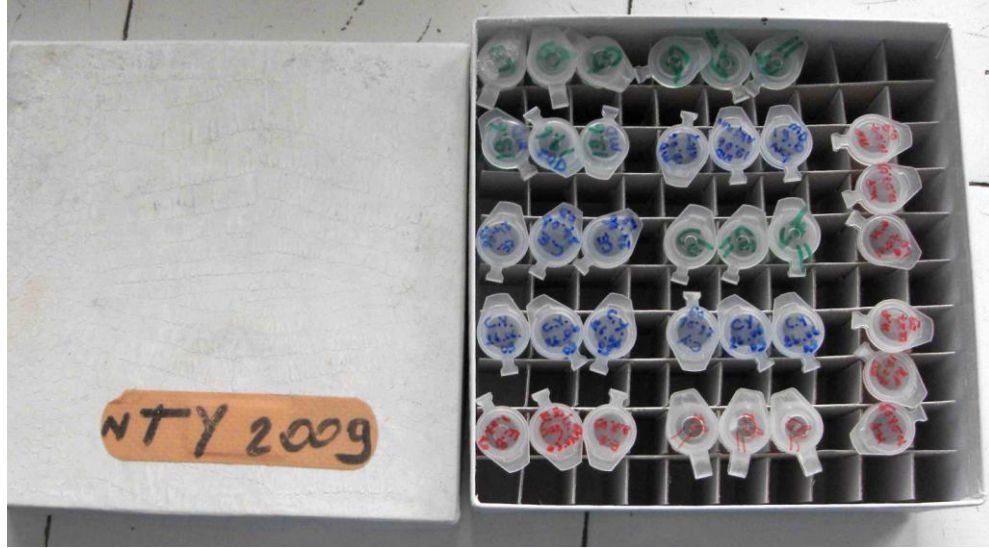


Şekil 3-1: Çalışma Günü İşlem ve İncelemelerinin Zamansal Seyri

3.3.1. Tükürük Numunesin Alınması ve Saklanması

Sabah seansı, kör bireylerde ortalama $6,26 \pm 1,35$ saat, kontrol bireylerde $5,88 \pm 0,85$ saat uyku ihtiyacının karşılanmış olduğu koşullarda, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Laboratuvarında saat 07:30’de başladı. Katılımcıların seanslar öncesi sırasıyla vücut kan basınçları, vücut sıcaklıkları ve nabızları ölçüldü. Katılımcılar, 07:45’de su ile ağızlarını çalkaladı. Saat 08:00’de steril pamuk parçası, katılımcının dil altında 2 dk bekletildikten sonra konik tüp içerisine yerleştirildi. Çeşitli ön işlemlerin ardından tükürük numuneleri, kortizol düzey tayin gününe kadar $-37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’deki derin dondurucuda saklandı.

Derin dondurucudaki tükürük numuneleri, Şekil 3-2’de görüntü olarak gösterilmiştir.



Şekil 3-2: Derin Dondurucudaki Tükürük Numuneleri

3.3.2. TMS Bataryasının Uygulanması

Katılımcıya, sabah ve akşam seansında Bölüm 3.7.2’de detaylı anlatılan TMS bataryası uygulandı.

3.4. Oftalmolojik Muayene

Katılımcılar, 10:15’de İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Laboratuvarına götürüldü. Uzman göz hekimi tarafından katılımcıların ışık hissi değerlendirildi, direkt-indirekt pupilla refleksleri incelendi. Biyomikroskopik muayeneleri yapılarak, göz içi basınçları ölçüldü, indirekt oftalmoskop yardımıyla göz dibi muayeneleri yapıldı.

Katılımcılardan birinin oftalmolojik muayenesi Şekil 3-3’de görülmektedir.



Şekil 3-3: Oftalmolojik Muayene

3.5. Çalışmada Kullanılan Gereçler

İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından ÖNAP 872 sayılı proje kapsamında temin edilen Nexstim eXimia navigasyonel TMS sistemi kullanılarak, İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Laboratuvarında TMS uygulamaları gerçekleştirildi.

Kayıtlamalar, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektromiyografi Laboratuvarına ait Medelec Synergy portatif elektromiyografi cihazı ile yapıldı.

Tükürükte kortizol düzeyi tayin çalışmaları, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 5803 nolu yüksek lisans tez proje kapsamında temin edilen Salimetrics Kortizol kiti kullanılarak, İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Oftalmolojik muayeneler, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Laboratuvarında yapıldı.

MR kesitleri, çalışmaya gönüllü destek veren özel bir MR merkezinde (İntermark Nişantaşı İstanbul), GE Sigma Excite 1.5 Tesla cihazı ile alındı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel analizler Windows programı üzerinde çalışan bir yazılımla yapıldı. Çalışma boyunca kör ve kontrol grubumuzdan elde edilen aktif motor eşik (AMT), istirahat motor eşiği (RMT), kortikal sessiz süre, eşli TMS verileri ve sabah-akşam kortizol değerleri parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) ile değerlendirildi.

Çoklu karşılaştırma testi ile farklılık bulunan verilerin alındığı gruplar arasında iki bağımsız değişkenli parametrik olmayan karşılaştırma testi (Mann-Whitney U) uygulandı. Değerler, “ortalama±standart sapma” olarak verildi. İstatistiksel önem düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Çalışma Süreçleri

3.7.1. Navigasyonel TMS Sistem Çalıştırılması

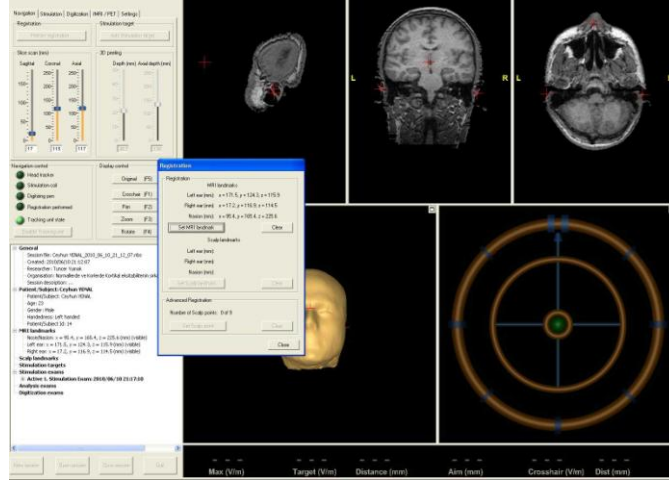
Çalışma katılımcısı, TMS uygulamaları boyunca katılımcılar Şekil 3-4’de görülen yükseklik ve koltuk eğimi ayarlanabilen özel koltuğa oturtuldu ve MR kesitleri sistem yazılımına yüklendi.



Şekil 3-4: TMS Uyarım Ortamı

Üzerinde navigasyon izleçleri taşıyan özel gözlük katılımcıya takıldı. Sistem yazılımı, MR kesit bilgilerini kullanarak, 3 boyutlu kafa modelini bilgisayar ekranında oluşturdu. Araştırmacı, ilk aşamada bilgisayar faresi yardımıyla ekranda oluşturulan kafa modeli üzerinde 3 nokta seçti.

TMS Yazılımında referans nokta işaretlenmesi sırasında ekran görüntüsü Şekil 3-5’de görülmektedir.



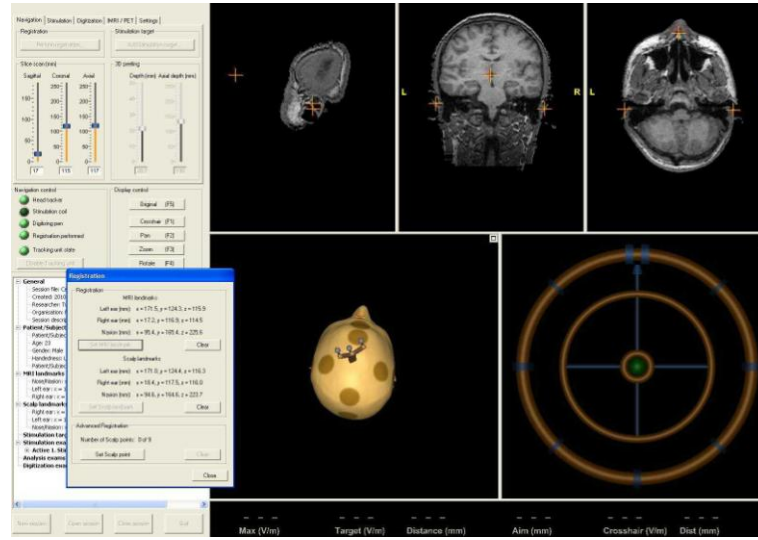
Şekil 3-5: TMS Yazılımında Referans Nokta İşaretlenmesi

Seçilen noktalar üzerinde navigasyon izleçleri bulunan özel kalem ile katılımcı kafası üzerinde deriye dokunularak işaretlendi. Özel izleçle katılımcı üzerinde referans nokta işaretlenmesi Şekil 3-6’da görülmektedir.



Şekil 3-6: Özel İzleçle Katılımcı Üzerinde Referans Nokta İşaretlenmesi

İşaretlenen gerçek koordinatlar ile seçilen yazılım koordinatları sistem tarafından değerlendirildi. Yüksek doğrulukta çakışma tespit edildiği anda, diğer aşamaya geçildi. TMS Yazılımı üzerindeki yuvarlak noktaların hasta kafası üzerinde izleçle işaretlenmesi sırasındaki ekran görüntüsü Şekil 3-7’de görülmektedir.



Şekil 3-7: TMS Yazılımının Gösterdiği Noktaların Katılımcı Kafası Üzerinde İzleçle İşaretlenmesi

İkinci aşamada, yazılım tarafından kafa modeli üzerinde 8 bölge belirlendi, belirlenen bölgeler katılımcı kafası üzerinde özel izleçli kalemle deriye dokunularak işaretlendi. TMS sarımının üzerindeki izleçler sayesinde uyarım noktası koordinatları, yüklenen MR kesit bilgisi sayesinde ise uyarım noktası elektrik alanı, sistem yazılımı tarafından sürekli ekranda gösterildi. Navigasyon sistemine paralel olarak yapılan manyetik uyarım görüntüsü Şekil 3-8’de verilmiştir.



Şekil 3-8: Navigasyon Sistemiyle Paralel Manyetik Uyarım

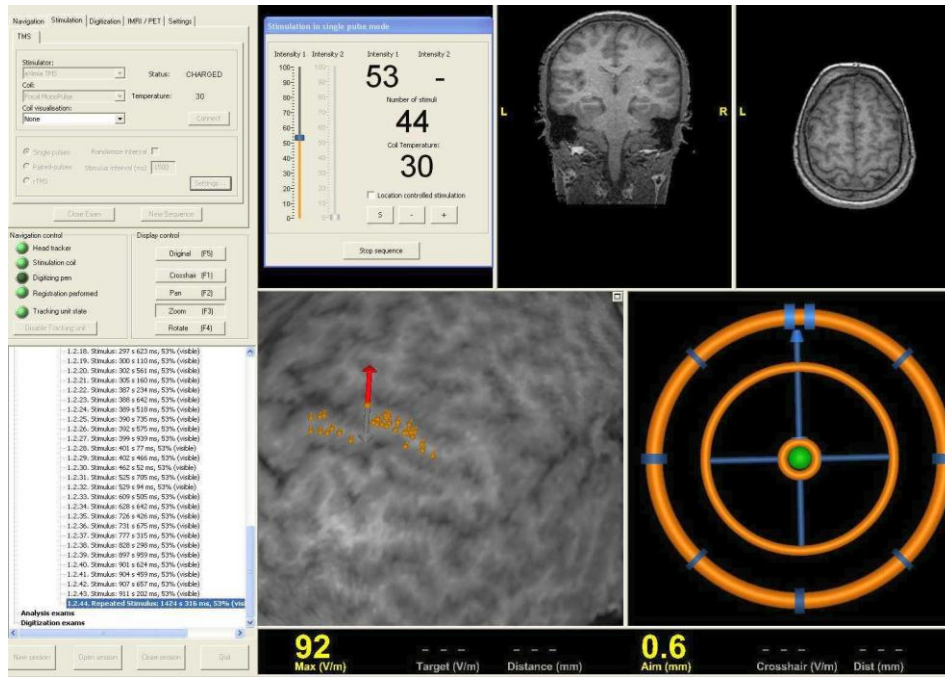
3.7.2. TMS Bataryası

Laboratuvarımızda kör bireyler üzerinde daha önce uygulanan TMS bataryası kullanılmıştır. Bu batarya, sıcak noktanın tespiti, Aktif Motor Eşik (AMT) ve Dinlenme Motor Eşiği (RMT) değerlerinin belirlenmesi, farklı uyarımlar arası aralık (ISI) değerleriyle eşli TMS ve kortikal sessiz süre incelemelerini içerir.

Tüm TMS çalışmalarında motor yanıtlar, hedef kas olan sol birinci dorsal interosseous kası üzerine yerleştirilen yüzeyel elektrotlar aracılığıyla elektromiyografi cihazının motor sinir iletim programları uyarım tetiği dış uyarıcıya (manyetik uyarıcı) alınarak kaydedilmiştir.

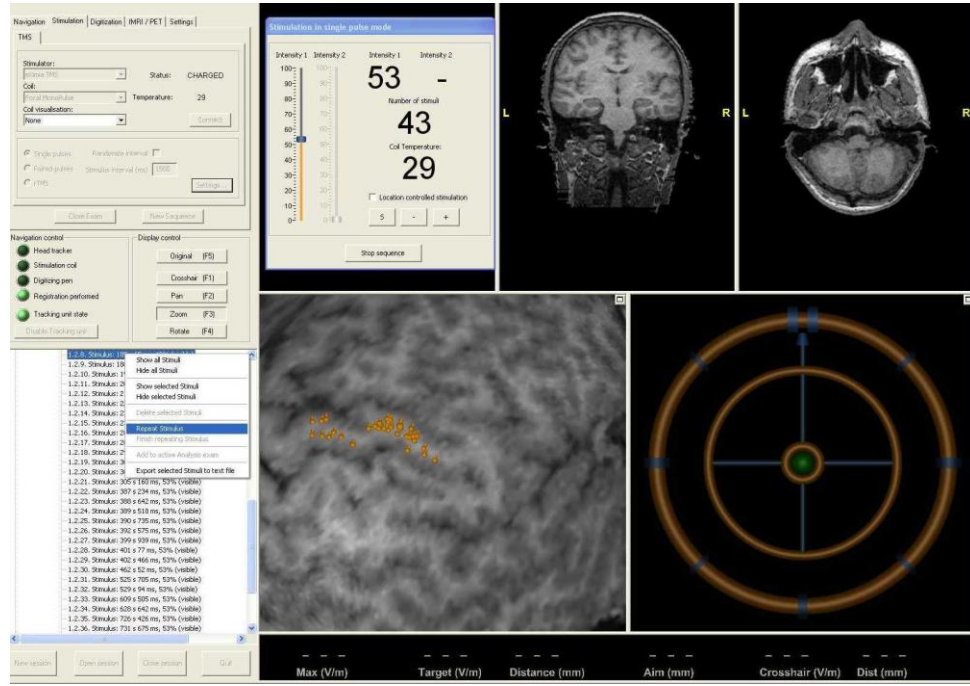
3.7.2.1. Sıcak Noktanın Belirlenmesi

Manyetik sarım, sağ motor korteks üzerinde el alanına uygun lokalizasyonda sarım içindeki akım bileşkesi önden arkaya ve santral sulkus'a dik olacak şekilde tanjansiyel olarak yerleştirildi. Yerleştirme sırasında navigasyon sisteminin temin ettiği 3 boyutlu kortikal anatomi görüntülerinden yararlanıldı. Sıcak noktanın belirlenmesi sırasındaki yazılım ekran görüntüsü Şekil 3-9'da verilmiştir.



Şekil 3-9: Sıcak Noktanın Belirlenmesi

Uyarım şiddeti tahmini eşik üstü değerlerde (yaklaşık % 40-60 maksimal çıkış gücü) tutularak, en yüksek amplitüdlü yanıtın en düşük uyarım şiddetiyle elde edildiği nokta sıcak nokta olarak belirlendi ve navigasyon sisteminde işaretlendi. Belirlenen sıcak nokta koordinatına uyarım yaptığımız andaki yazılım ekran görüntüsü Şekil 3-10'da verilmiştir.



Şekil 3-10: Belirlenen Sıcak Nokta Koordinatına Uyarım

3.7.2.2. Dinlenme Motor Eşiği (RMT) ve Aktif Motor Eşik (AMT)

Manyetik sarım, navigasyon sisteminden yararlanarak sıcak nokta üzerine yerleştirildikten sonra, hedef kas istirahat halindeyken ardarda verilen 10 uyarımın en az 5'inde hedef kasta tepeden tepeye genliği $50 \mu V$ ve üstü yanıt elde edilebilen uyarım şiddeti, dinlenme motor eşiği (RMT) olarak belirlendi.

TMS ile hedef kas kayıtlarının alınması Şekil 3-11’de gösterilmiştir.



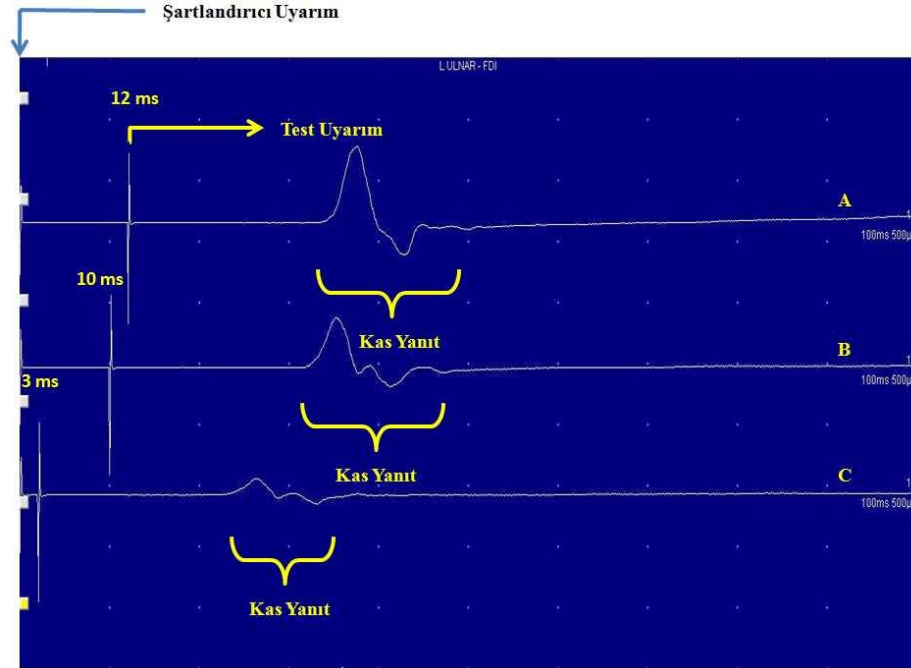
Şekil 3-11: TMS ile Hedef Kas Kayıtları

Manyetik sarım, aynı nokta üzerindeyken, hedef kas maksimal gücünün yaklaşık % 20 düzeyinde istemli kası yaparken, ardarda verilen 10 uyarımın en az 5’inde tepeden tepeye 100 μ V ve üstü yanıt elde edilebilen uyarım şiddeti, aktif motor eşik (AMT) olarak belirlendi.

3.7.2.3. Eşli TMS (Paired Pulse TMS) ile Kortikal Eksitabilite

Eşli TMS, tam dinlenme halindeyken uygulandı. Uyarımlar arası aralık (ISI) 2, 3, 10, 12 ms iken ilk (şartlandırıcı) uyarım % 70 RMT, ikinci (test) uyarım % 140 RMT şiddetinde uygulandı. ISI 100 ms için ilk ve ikinci uyarım % 140 RMT olarak verildi. ISI 0 ms için % 140 RMT ile tek uyarım yapıldı. ISI değerleri bir rastgele sayı üretici yazılım yardımı ile rastgeleleştirildi, her ISI değeri için toplam 8 uyarım yapıldı. Motor yanıtlar hedef kas üzerindeki yüzeyel elektrotlar ile 100-1000 μ V duyarlılık, toplam 100 ms kayıt süresi ile 3-10 kHz filtre aralığında elektromiyografi cihazına kaydedildi. Buradan aynı yazılıma (Medelec Synergy sürüm 11,0) sahip dizüstü bilgisayara aktarılan kayıtlardaki motor yanıtların amplitüd (taban-tepe, tepe-tepe) ve alan değerleri ölçüldü. ISI 2, 3, 10, 12 ms için bu değerler ISI 0 değerlerine oranlandı. Eşli uyarım çalışması ve alınan kas yanıtlarının EMG görüntüsü Şekil 3-12’de verilmiştir. ISI 100

ms için ise ikinci uyarımla elde edilen yanıt değerleri, birinci uyarımla elde edilen değerlere bölündü.



Şekil 3-12: Eşli Uyarım Çalışması. Üstteki trasede 12 ms ISI ile uyarım yapıldığında hedef kasta fasilite olmuş yanıt, alttaki trasede ise 3 ms ISI eşli uyarımla inhibe olmuş yanıt örneği görülüyor.

Elde edilen yanıtlar ICI ve ICF seyrini gösteren tablo ve grafiklerin oluşturulmasında kullanıldı.

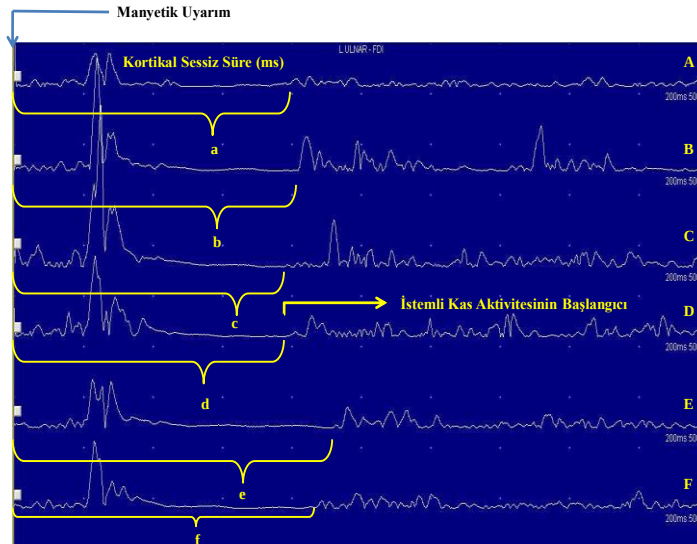
Navigasyonel sistemin uygulama esnasında takip ettiği koordinatsal izleçler Şekil 3-13’de TMS sarım ve gözlük kenarlarında görülmektedir.



Şekil 3-13: TMS Sistemindeki Koordinatsal İzleçler

3.7.2.4. Kortikal Sessiz Süre

Hedef kasın, maksimum gücünün yaklaşık yarısı şiddetinde istemli kasısı sırasında % 140 AMT şiddetinde uygulanan tek TMS uyarımının başlattığı 12 trase 500 μ V duyarlılık, 200 ms tarama süresi ile kaydedildi. Hedef kastan alınan kortikal sessiz süre yanıtlarını içerek EMG ekran görüntüsü Şekil 3-14’de gösterilmiştir.



Şekil 3-14: Hedef Kasta Görülen Kortikal Sessiz Süre

Elde edilen rektifiye kayıtlarda uyarım başlangıç anından istemli kas aktivitesinin geri döndüğü zaman kadarki süre ölçüldü. On iki trasede ölçülen değerlerin matematiksel ortalaması kortikal sessiz süre olarak kaydedildi.

3.7.3. Tükürükte kortizol düzeyinin belirlenmesi

3.7.3.1. Ön işlemler

Dil altında 2 dakika bekletilen pamuk, konik tüpe yerleştirildi ve konik tüp üzerine katılımcının bilgileri kaydedildi.

Konik tüp, dakikada 3000 dönüş hızıyla (RPM) 10 dakika santrifüj edildi, pamuktaki tükürük, konik tüpün dibine çöktü ve buradan steril uçlu pipetör ile alındı ve 10ml'lik plastik şişeciğe alındı. Plastik şişeciğin üzerine katılımcı bilgileri kaydedildi. Katılımcılara ait plastik şişecikler, -37 °C'de test gününe kadar saklandı.

3.7.3.2. Tükürükte kortizol düzey testi

Derin dondurucuda, ön işlem sonrasında -37 °C'de saklanan tükürük numuneleri, işlem öncesi oda sıcaklığına çıkarıldı. Numunelerin, çözünmesi beklendi, vorteks işlemi uygulandı ve tamamen çözünen numuneler, dakikada 3000 dönüş hızıyla (RPM), 15 dakika sentrifüj edildi. Bunu izleyerek aşağıdaki işlem adımları uygulandı:

1. İşlemden 1,5 saat önce, 24ml fosfat tampon çözeltisi plastik tüpe konularak oda sıcaklığında bekletildi.
2. Standart, kontrol ve bilinmeyen örneklerden 25 µL, pipetör yardımıyla kortizole spesifik monoklonal antikor içeren kit kuyularına konuldu. Her örnek için iki farklı kit yuvası kullanıldı, test sonucu, iki farklı kuyucuğa konan aynı örnek sonuçlarının aritmetik ortalaması olarak hesaplandı.
3. Sıfır referans kuyucukları oluşturmak için fosfat tampon çözeltisinden 25 µL, iki farklı kit kuyusuna pipetör ile yerleştirildi.

4. Kortizol kit yuvacıkları A-F ile numaralandırıldı. Sırasıyla 3,0 $\mu\text{g/dL}$, 1,0 $\mu\text{g/dL}$, 0,333 $\mu\text{g/dL}$, 0,111 $\mu\text{g/dL}$, 0,037 $\mu\text{g/dL}$ ve 0,012 $\mu\text{g/dL}$ yoğunluğundaki örnekler, kortizol standartlarını oluşturmak için kuyucuklara yerleştirildi.

İnkübasyon öncesi kortizol kitleri Şekil 3-15’de gösterilmiştir.

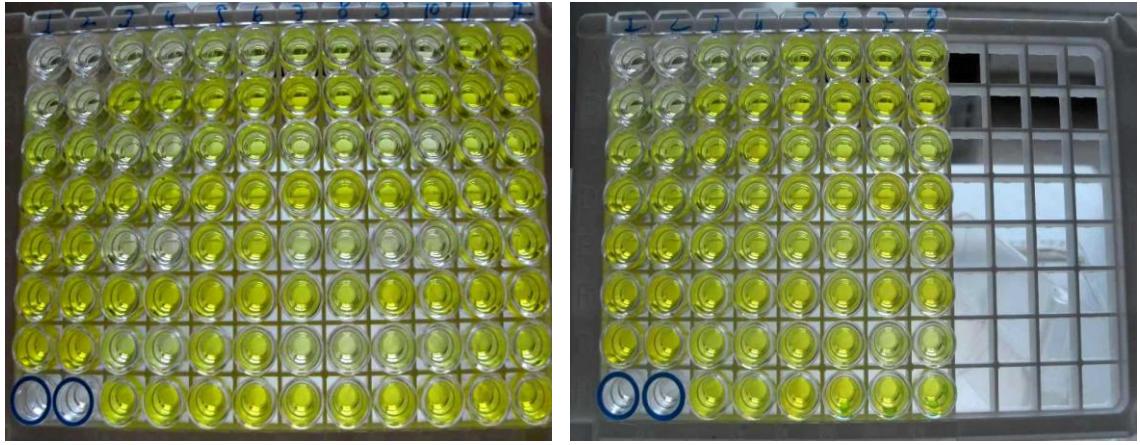


Şekil 3-15: Kortizol Kit İnkübasyon Öncesi

5. Hazırlanan fosfat tampon çözeltisinden 24 ml alındı ve kortizole işaretlenmiş horseradish peroksidaz içeren 15 μL konjugat ile karıştırıldı. Elde edilen sölüsyondan her defasında çoklu pipetör ile alınan 200 μL tüm kuyucuklara konuldu.
6. Bu işleminin ardından kit, dakikada 500 dönüş hızıyla (RPM) 5 dakika rotator ile karıştırıldı, ardından oda sıcaklığında 55 dakika inkübe edildi.
7. Kit, inkübasyon sonrasında 1X tampon çözeltisiyle birkaç kez yıkandı, her yıkama sonrasında, kağıt üzerine ters çevrilerek nazıkçe üzerine vuruldu.

8. Nemden arınmış kit, kuyucuklarından çoklu pipetör ile her kuyucuğa 200 μ L Tetrametilbenzidin (TMB) yerleştirildi, 500 dönüş hızıyla (RPM) 5 dakika rotator ile karıştırıldı ve 25 dakika oda sıcaklığında bekletildi, ardından kimsayal mekanizmayı durdurucu özellikteki 12,5 mL sülfirik asit çözeltisi içeren 50 μ L solüsyon her kuyucuğa eklendi ve 500 dakikada dönüş hızıyla (RPM) 3 dakika rotator ile kit karıştırıldı, ve spektrofotometrede 450 nm ve 630 nm değerlerinde okuma yaptırıldı.

Kortizol kit yuvacıklarına TMB eklenmesi sonrası Şekil 3-16'da gösterilmiştir.



Şekil 3-16: Kortizol Kit Yuvacıklarına TMB Eklenmesi Sonrası

9. Kortizole spesifik antikor içermeyen kuyucuklarda ölçülen optik yoğunluk (OD), diğer kuyucuklarda elde edilen ortalama OD değerlerinden çıkarılarak, her kuyucuk için OD değeri hesaplandı. Spektrofotometre referans kit kuyucuk değerlerini esas alarak kontrol ve bilinmeyen kuyucuk ara değerleri belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Oftalmolojik Muayene

4.1.1. K r Bireyler

Oftalmolojik muayenede ışık hissi dâhil görme duyusunda tam kayıp bulunan k r bireylerde yaş, görme kayıplarının tespit edilen nedenleri, muhtemel zamanları, toplam eēitim süresi, braille okuma yeteneēi ve dominant el bilgisi Tablo 4-1’de verilmiştir. Yaşları 18-60 arasında deēiřen (ortalama 37,66±14,2 yıl) 15 k r birey ortalama 11,26±3,05 yıl eēitim süresine sahiptir. Bu gruptaki 12 kişide tam görme kaybı 1 yaşından önce ortaya çıkmıştır. On üç kişi Braille alfabesi okuma becerisine sahiptir. Uygulanan Oldfield Handedness anketi ile 14 kişinin saē 1 kişinin ise sol elli olduēu belirlenmiştir (56).

Tablo 4-1: K r Bireylerin Demografik  zellikleri

Katılımcı numarası	Yaş	Görme Kaybı Nedeni	Toplam Eēitim süresi	Görme kaybının yaşı	Braille Okuma yeteneēi	Dominant el
K�r 1	49	Konjenital Glokom	15 yıl	0	+	Saē
K�r 2	38	Retinis Pigmentosa	11 yıl	0	+	Saē
K�r 3	26	Retinablastom	15 yıl	1	+	Saē
K�r 4	23	Glokom	12 yıl	4	+	Saē
K�r 5	38	Konjenital Enfeksiyon	11 yıl	0	+	Saē
K�r 6	22	Anoftalmi	15 yıl	0	+	Saē
K�r 7	21	Konjenital Glokom	12 yıl	0	+	Saē
K�r 8	48	Travma	11 yıl	0	+	Saē
K�r 9	18	Makular Skar	10 yıl	0	+	Saē
K�r 10	45	Konjenital Glokom	11 yıl	0	+	Sol
K�r 11	57	Glokom	11 yıl	14	-	Saē
K�r 12	24	Retinis Pigmentosa	14 yıl	0	+	Saē
K�r 13	48	Glokom	5 yıl	11	+	Saē
K�r 14	48	Retina Dekolman	5 yıl	Sol 25,Saē 0	-	Saē
K�r 15	60	Konjenital Enfeksiyon	11 yıl	0	+	Saē

4.1.2. Kontrol Bireyler

Yaşları 18-42 arasında olan (ortalama $30,23 \pm 8,92$ yıl) 13 kontrol olgusu ortalama $12,15 \pm 1,99$ yıl eğitim süresine sahiptir. Oldfield Handedness anketi ile bu gruptaki 10 kişinin sağ elini, 3 kişi ise sol elini kullandığı belirlenmiştir (56). Kontrol bireylerde yaş, toplam eğitim süresi ve dominant el bilgisi Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Kontrol Bireylerin Demografik Özellikleri

Katılımcı	Yaş	Toplam Eğitim süresi	Dominant el
Kontrol 1	26	11 yıl	Sağ
Kontrol 2	29	15 yıl	Sağ
Kontrol 3	19	12 yıl	Sol
Kontrol 4	22	13 yıl	Sol
Kontrol 5	25	12 yıl	Sağ
Kontrol 6	42	8 yıl	Sağ
Kontrol 7	40	11 yıl	Sol
Kontrol 9	33	11 yıl	Sağ
Kontrol 10	35	15 yıl	Sağ
Kontrol 11	18	12 yıl	Sağ
Kontrol 12	42	11 yıl	Sağ
Kontrol 14	22	12 yıl	Sağ
Kontrol 15	40	15 yıl	Sağ

4.2. Kör ve Kontrol Bireylerde Sabah-Akşam Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklıkları

Sabah ve akşam saatlerinde kör ve kontrol bireylerden kaydedilen tansiyon, nabız ve vücut sıcaklık değer ortalamaları Tablo 4-3, Tablo 4-4 ve Tablo 4-5’de verilmiştir. Sabah saatlerinde kör bireylerin sistolik–diastolik arteriel tansiyon ve nabız değerleri kontrol bireyelerine göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Her iki grubun sabah ve akşam değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4-3: Sabah ve Akşam Saatlerinde Kör ve Kontrol Bireylerde Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklık Değer İstatistiği

p	KÖR (SABAH / AKŞAM)	KONTROL (SABAH / AKŞAM)
Sistolik	AD	AD
Diastolik	AD	AD
Nabız	AD	AD
Vücut Sıcaklığı	AD	AD

Tablo 4-4: Sabah Saatlerinde Kör ve Kontrol Bireylerde Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklık Değer Ortalamaları ve İstatistiği

SABAH	KÖR	KONTROL	p
Sistolik	124,80±13,80	114±8,37	0.017
Diastolik	76,33±10,46	68,92±7,41	0.050
Nabız	78,80±12,93	67±10,07	0.015
Vücut Sıcaklığı	35,11±0,95	34,64±3,03	AD

Tablo 4-5: Akşam Saatlerinde K r ve Kontrol Bireylerde Tansiyon, Nabız ve Vücut Sıcaklık Değer Ortalamaları ve İstatistiği

AKŞAM	K�R	KONTROL	p
Sistolik	121,27±16,19	112,23±12,15	AD
Diastolik	74,27±14,30	66,23±7,81	AD
Nabız	78,07±12,55	71,46±9,59	AD
Vücut Sıcaklığı	35,44±0,93	35,74±0,95	AD

4.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve Beck Depresyon  l eği (BDÖ)

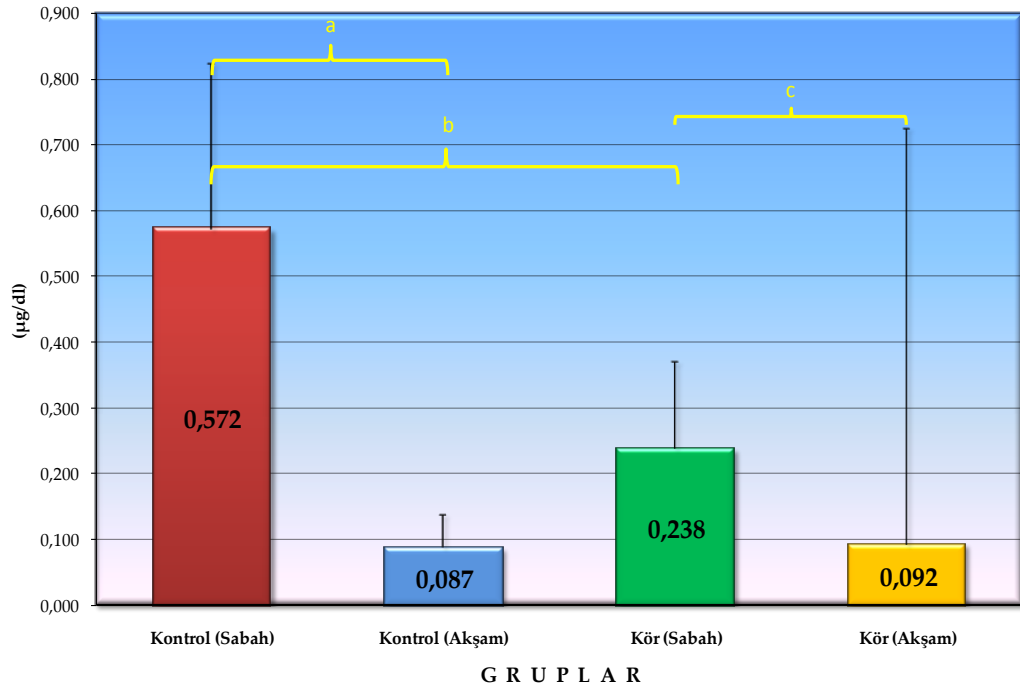
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) sonuçlarının değerlendirmesine göre k r (9,26±5,45) ve kontrol (12,538±6,51) bireyler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Beck Depresyon  l eği (BDÖ)'nde k r (4,13±1,40) ve kontrol (4,07±1,89) bireylerin sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

4.4. Tükürük Kortizol Düzeyi

Kontrol ve k r gruplarında sabah örneklerinde yüksek olan tükürük kortizol düzeyleri, akşam saatlerinde belirgin derecede düŐmektedir. Her iki grupta sabah ve akşam değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıŐtır. Kontrol ve k r grubunda akşam kortizol değerleri yaklaşık olarak birbirinin aynı iken, k r grubundaki ortalama sabah kortizol değerinin kontrol grubunun yarısı kadar olduğu dikkati çekmiŐtir (p=0,001).

Kör ve kontrol bireylerin Sabah-Akşam Tükürük kortizol düzeyleri grafiksel olarak Şekil 4-1’de gösterilmiştir.

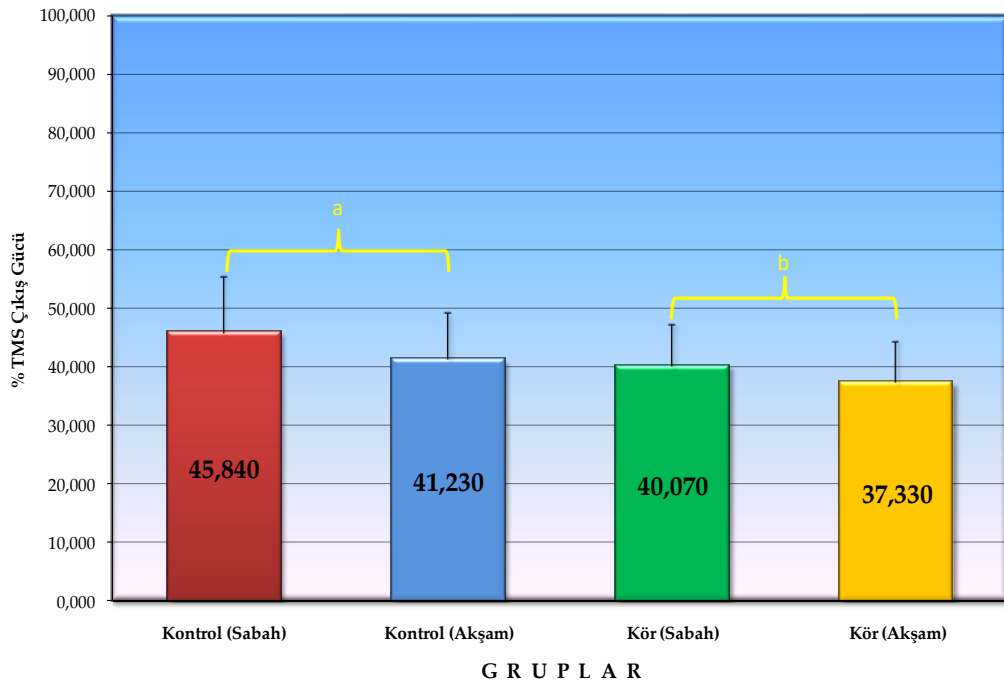


Şekil 4-1: Kör ve Kontrol Bireylerin Sabah-Akşam Tükürük Kortizol Düzeyleri
(^ap=0,001, ^bp=0,001, ^cp=0,004)

4.5. Aktif Motor Eşik (AMT) ve Dinlenme Motor Eşiği (RMT)

4.5.1. Aktif Motor Eşik (AMT)

Kör ve kontrol bireylerin sabah-akşam Aktif Motor Eşik düzeyleri grafiksel olarak Şekil 4-2’de gösterilmiştir.

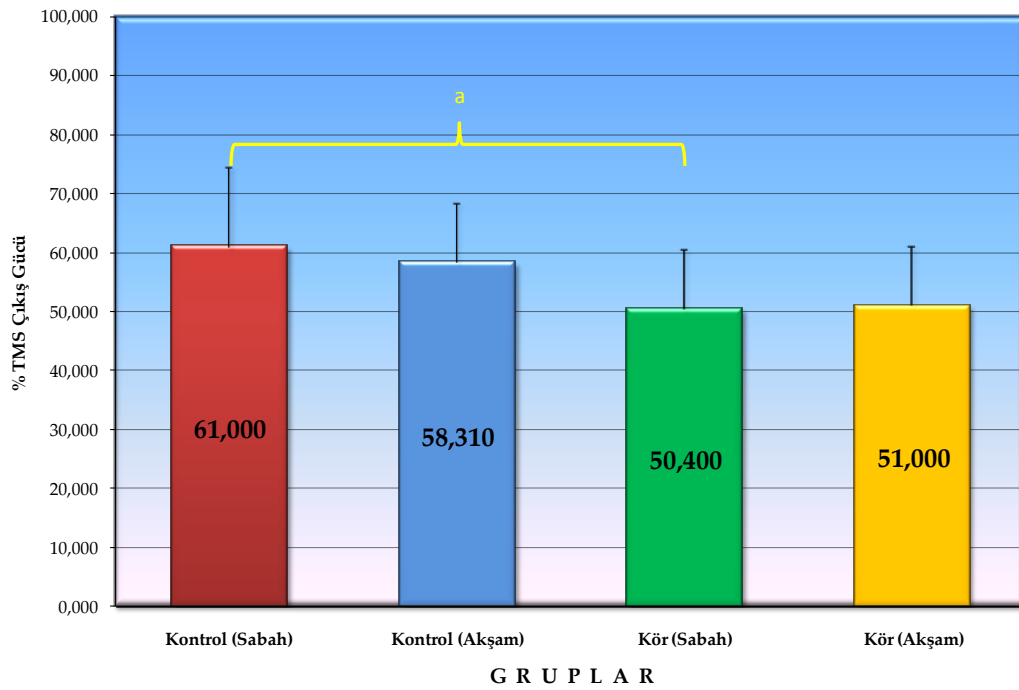


Şekil 4-2: Kör ve Kontrol Bireylerin Aktif Motor Eşikleri (^ap=0,034, ^bp=0,002)

Sabah ve akşam saatlerinde saptanan AMT değerleri kontrol ve kör grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Buna karşılık akşam AMT değerlerinde her iki grupta sabah değerlerine göre hafif fakat anlamlı düşme gözlenmiştir.

4.5.2. Dinlenme Motor Eşiği (RMT)

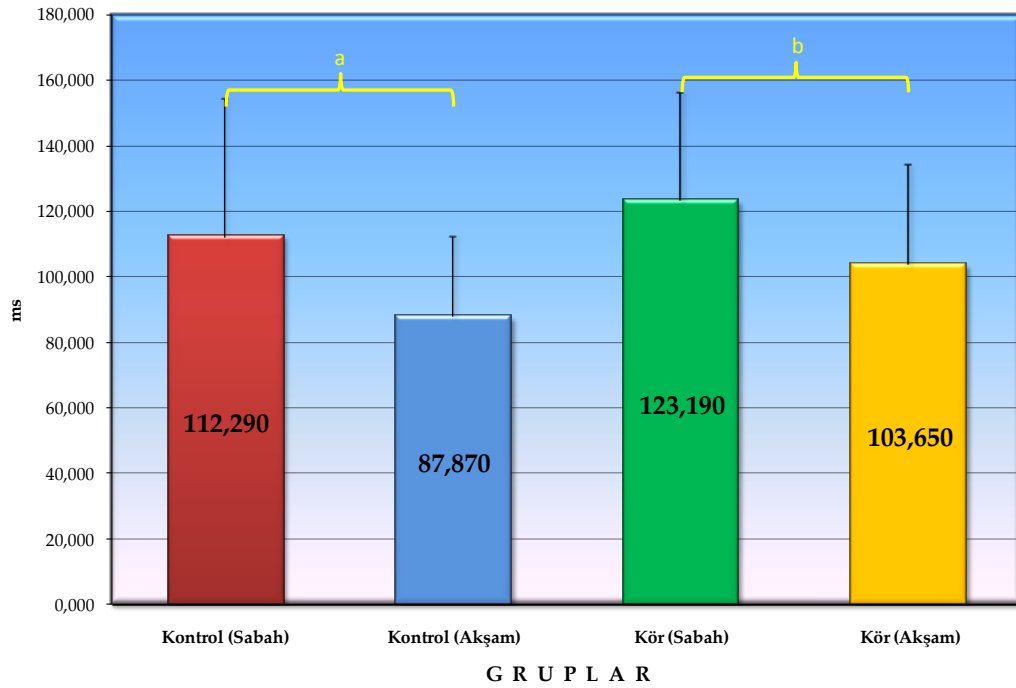
Her iki olgu grubunda sabah ve akşam ortalama RMT verileri birbirine çok yakındır. Buna karşılık kör grubunun sabah ve akşam değerleri kontrol grubuna oranla daha düşük görünmektedir. Bunlardan sadece sabah değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. Kör ve kontrol bireylerin sabah-akşam dinlenme motor eşik düzeyleri grafiksel olarak Şekil 4-3’de gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Kör ve Kontrol Bireylerin Dinlenme Motor Eşikleri (^ap=0,025)

4.6. Kortikal Sessiz Süre

Her iki grupta sabah saatlerinde ortalama kortikal sessiz süre akşam saatlerine göre anlamlı derecede daha uzundur. Körlerde ortalama kortikal sessiz süre değerleri kontrollere göre hafifçe daha uzun görünmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kör ve kontrol bireylerin sabah-akşam Kortikal Sessiz Süre düzeyleri grafiksel olarak Şekil 4-4’de gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Kör ve Kontrol Bireylerin Kortikal Sessiz Süreleri (^ap=0,028, ^bp=0,008)

4.7. Eşli TMS

Sabah ve akşam saatlerinde farklı ISI'lerde uygulanan eşli uyarımlarla elde edilen yanıtların iki grupta ANOVA_{RM} ile değerlendirildiğinde, taban-tepe, tepeden tepeye genlik ve alan değerlerinin sadece ISI değişkeniyle anlamlı farklılık gösterdiği (tepeden tepeye genlik için $F(4, 22) = 17,82$ $p < 0,001$), zaman (sabah-akşam), grup (kontrol ve kör olgular), ISI x grup, zaman x grup, ISI x zaman x grup değişkenleriyle anlamlı farklılık olmadığı görüldü .

ISI 2 ve 3 ms'in ICI'a, ISI 10 ve 12 ms'nin ise ICF'a karşılık geldiği gözönüne alınarak bu iki döneme ait veriler biraraya getirilerek ANOVA_{RM} tekrarlandığında, yine sadece ISI değişkeninin farklılık gösterdiği (tepeden-tepeye genlik için $F(1, 54) = 114,83$ $p < 0,001$) diğer parametreler için anlamlı farklılık olmadığı görüldü. ISI 2,3, 10, 12, 100 uygulanan eşli uyarımlarla elde edilen yanıtların iki grupta ANOVA_{RM} ile değerlendirildiğinde sonuçlar Tablo 4-6'da gösterilmiştir.

Tablo 4-6: ISI 2,3, 10, 12, 100'de Tekrarlı ANOVA

ISI 2,3,10,12,100	Taban-Tepe	Tepe-Tepe	Alan
ISI	[F(4, 22) = 18,22 $p < 0,001$]	[F(4, 22) = 17,82 $p < 0,001$]	[F(4, 22) = 16.26 $p < 0,001$]
ISI X Grup	[F(4, 22) = 0,380 $p > 0,05$]	[F(4, 22) = 0,578 $p > 0,05$]	[F(4, 22) = 0.592 $p > 0,05$]
Zaman	[F(1, 25) = 0,062 $p > 0,05$]	[F(1, 25) = 0,009 $p > 0,05$]	[F(1, 25) = 1.197 $p > 0,05$]
Zaman X Grup	[F(1, 25) = 0,386 $p > 0,05$]	[F(1, 25) = 0,003 $p > 0,05$]	[F(1, 25) = 0.814 $p > 0,05$]
ISI X Zaman	[F(4, 22) = 0,263 $p > 0,05$]	[F(4, 22) = 0,244 $p > 0,05$]	[F(4, 22) = 0.354 $p > 0,05$]
ISI X Zaman X Grup	[F(4, 22) = 0.791 $p > 0,05$]	[F(4, 22) = 1,232 $p > 0,05$]	[F(4, 22) = 0.457 $P > 0,05$]

ISI Havuz (2-3) ve (10-12), uygulanan eşli uyarımlarla elde edilen yanıtların iki grupta ANOVA_{RM} ile değerlendirildiğinde sonuçlar Tablo 4-7’de gösterilmiştir.

Tablo 4-7: ISI (2-3) ve (10-12) Tekrarlı ANOVA

ISI Havuz (2-3) ve (10-12)	Taban-Tepe	Tepe-Tepe	Alan
ISI	[F(1, 54) = 134,95 p<0,001]	[F(1, 54) = 114,83 p<0,001]	[F(1, 54) = 84,88 p<0,001]
ISI X Grup	[F(1, 54) = 1,178 p>0,05]	[F(1, 54) = 1,227 p>0,05]	[F(1, 54) = 0,737 p>0,05]
Zaman	[F(1, 54) = 0,079 p>0,05]	[F(1, 54) = 0,013 p>0,05]	[F(1, 54) = 2,471 p>0,05]
Zaman X Grup	[F(1, 54) = 1,233 p>0,05]	[F(1, 54) = 0,192 p>0,05]	[F(1, 54) = 1,809 p>0,05]
ISI X Zaman	[F(1, 54) = 0,074 p>0,05]	[F(1, 54) = 0,034 p>0,05]	[F(1, 54) = 0,656 p>0,05]
ISI X Zaman X Grup	[F(1, 54) = 3,696 p>0,05]	[F(1, 54) = 1,519 p>0,05]	[F(1, 54) = 2,199 p>0,05]

Gruplar arası karşılaştırmalarda ise her iki grupta taban-tepe, tepeden tepeye, genlik ve alan verilerinin sabah-akşam değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. ISI 2-3 ve ISI 10-12 değerleri erken ve geç dönemler olarak gruplandırılıp sabah-akşam verileri karşılaştırıldığında bunlar arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü.

Kör Bireylerde Sabah–Akşam Saatlerinde Taban-Tepe, Tepeden Tepeye ve Alan için ISI Oranları ile Sabah-Akşam İstatistiksel Farklılık değerleri Tablo 4-8’de gösterilmiştir.

Tablo 4-8: Kör Bireylerde Sabah–Akşam Saatlerinde Taban-Tepe, Tepeden Tepeye ve Alan için ISI Oranları ile Sabah-Akşam İstatistiksel Farklılık Değerleri (AD: Anlamlı Değil)

KÖR	SABAH	AKŞAM	p
Taban-Tepe			
ISI 2	0,657±0,292	0,706±0,206	AD
ISI 3	0,699±0,339	0,719±0,271	AD
ISI 10	1,408±0,824	1,279±0,306	AD
ISI 12	1,339±0,835	1,168±0,295	AD
Tepe -Tepe			
ISI 2	0,666±0,296	0,719±0,164	AD
ISI 3	0,716±0,331	0,732±0,249	AD
ISI 10	1,372±0,859	1,368±0,433	AD
ISI 12	1,311±0,747	1,155±0,269	AD
Alan			
ISI 2	0,596±0,301	0,692±0,210	AD
ISI 3	0,709±0,403	0,726±0,331	AD
ISI 10	1,418±0,883	1,376±0,638	AD
ISI 12	1,333±0,872	1,271±0,372	AD

Kontrol bireylerde sabah–akşam saatlerinde taban-tepe, tepeden tepeye ve alan için ISI oranları ile sabah–akşam istatistiksel farklılık değerleri Tablo 4-9’da gösterilmiştir.

Tablo 4-9: Kontrol Bireylerde Sabah–Akşam Saatlerinde Taban-Tepe, Tepeden Tepeye ve Alan için ISI Oranları ile Sabah-Akşam istatistiksel Farklılık Değerleri

KONTROL	SABAH	AKŞAM	p
Taban-Tepe			
ISI 2	0,602±0,379	0,5747±0,376	AD
ISI 3	0,564±0,396	0,6479±0,338	AD
ISI 10	1,274±0,493	1,3469±0,616	AD
ISI 12	1,209±0,513	1,4709±0,699	AD
Tepe-Tepe			
ISI 2	0,635±0,378	0,584±0,378	AD
ISI 3	0,606±0,432	0,650±0,335	AD
ISI 10	1,333±0,629	1,338±0,588	AD
ISI 12	1,284±0,661	1,441±0,662	AD
Alan			
ISI 2	0,610±0,434	0,766±0,693	AD
ISI 3	0,611±0,575	0,778±0,559	AD
ISI 10	1,295±0,553	1,652±1,188	AD
ISI 12	1,347±0,786	1,789±1,182	AD

5. TARTIŞMA

Yakın zamandaki çalışmalar kortikal uyarılabilirliğin sirkadiyen ritme bağlı değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur (57). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gün ışığına kısmen bağımlı olduğundan, görme duyusu tam kayıp kişilerde kortikal uyarılabilirliğin gün içinde farklı bir dalgalanma göstermesi mümkündür. Bu çalışma kör bireylerde normallere göre farklı bir sirkadiyen ritm ve sonuçta farklı bir kortikal uyarılabilirlik çevrimi olup olmadığını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Kan basıncı ve nabızın düzeni, 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsü ve bununla birlikte olan metabolik döngüsel faktörlerden etkilenir (58). Hipertansiyon sorunu olmayan bireylerin arteriyel tansiyonları gece uykusu sırasında en düşük seviyeye iner, sabah uyanmayla birlikte yükselmeye başlar ve uyanıklığın ilk saatlerinde en yüksek seviyeye ulaşır (59). Sağlıklı genç bireylerde, sabah saatlerinde sistolik kan basıncında meydana gelen yükselme 20-25 mm Hg kadardır, ancak yaşlı bireylerde sabah sistolik basınç 40-60 mm Hg düzeyinde artış gösterebilir (58). Yüksek tansiyonu olan veya olmayan yatağa bağımlı kişilerde ve sabit nabız sayıları olanlarda uykuda kan basıncı düşüşü belirgindir ve bu özellik kan basıncının düzenlenmesinde sirkadiyen ritmin rolünü ortaya koyar. Çalışmamızda kör ve kontrol gruplarının kendi içlerinde sabah ve akşam tansiyon ve nabız değerleri arasında kayda değer farklılık bulunmazken, kör bireylerin ortalama nabız, sistolik-diastolik arteriyel tansiyon verilerinin kontrol bireylere göre daha yüksek olduğu ve bu farkın sabah değerleri için anlamlı olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuç muhtemelen kör grubumuzun daha yaşlı bireylerden oluşmasına bağlı olabilir (ortalama yaş kör grubunda $37,66 \pm 14,2$ yıl, kontrol grubunda $30,23 \pm 8,92$ yıl) ve olgu gruplarımızın oluşturulmasında yaş faktörünün ortaya çıkardığı bir artefaktı yansıtabilir (59,60,61,62,63).

Sirkadiyen ritm, canlı türlerinin gün içinde farklı zamanlarda karşılaşacakları çevresel değişimler gerçekleşmeden önce bu değişime hazırlıklı olmayı sağlayan biyolojik bir uyumdur. Kortizol hormonu, kanda gün içinde gösterdiği anlamlı dalgalanmalarla sirkadiyen ritm konusunda bizlere ipucu verir (14,15,64). Bu hormon sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyesine ve akşama doğru azalarak gece en düşük

seviyesine ulaşır (65). Yapılan çalışmalar tükürükte ölçülen kortizol düzeyinin bu hormonun serum düzeyini güvenilir şekilde yansıttığını göstermiştir (66,67,68). Böylece, bizim çalışmamızda olduğu gibi aynı bireylerde ard arda kortizol düzeyi belirlenmesi gereken durumlarda tükürükte kortizol ölçümü kolay uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Kontrol grubunda sabah kortizol düzeyi akşam düzeyinin yaklaşık 7 katıdır. Gün içindeki bu dalgalanma kullandığımız yöntemle daha önce yapılan çalışmalarda bulunanlarla uyumludur (69). Kör grubunda akşam ölçümlerinde belirlenen kortizol düzeyleri, kontrollerinkiyle aynı bulunmuştur. Buna karşılık sabah kortizol yükselmesi kontrollere göre çok daha azdır (Ortalama değer akşam düzeyinin yaklaşık 2,5 katı). Her iki olgu grubu arasında anlamlı farklılık gösteren bu durum kör grubunda normallere göre daha az belirgin olan bir sirkadiyen dalgalanmaya işaret etmektedir. Miles ve arkadaşları, ışık algısı olmayan körlerin serbest (free-running) bir sirkadiyen ritme sahip olduklarını ilk kez öne sürmüştür (26). Serbest sirkadiyen ritimler, dışsal zaman ipuçlarıyla ayarlanamadığı düşünülen vücuttaki sirkadiyen saatlerin gerçek periyodlarıdır. Dışsal dünyayla senkronize olamayan bu periyodlar normal bireylere göre ileri veya geriye doğru ötelenebilir (70,71). Buna dayanarak kör grubunda sabah ölçülen kortizol değerlerinin bu hormonun en yüksek tepeyi yaptığı saatler düzeyini yakalayamadığını ve sonuçlarımızın kör bireylerde normallere göre zamansal kayma gösteren bir sirkadiyen ritmi yansıttığını düşünebiliriz.

Spinal ve kortikal bileşenleri olan ve intrakortikal bileşeninin başlıca GABA (B) reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiş olan kortikal sessiz süre, sirkadiyen bir değişkenlik gösterdiği ortaya konmuş olan nadir elektrofizyolojik parametrelerden birisidir. Sale ve arkadaşları TMS ile çalışılan kortikal sessiz sürenin sabah saatlerinde akşama göre daha uzun olduğunu göstermişler ve bunun plazma kortizol düzeyindeki değişime bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (72). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hem kontrol hem kör olgu gruplarında kortikal sessiz sürenin sabah saatlerinde akşama göre anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür. Kör grubunda ortalama sessiz süre değerleri sabah saatlerinde akşama göre hafifçe daha uzun olmakla birlikte, gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bulgular, kör olgularımızda tükürük kortizol düzeyi ile izlenen sirkadiyen ritmin kontrollere göre ılımlı bir

değişkenlik göstermesine rağmen, kortikal sessiz süre açısından normallerinkine benzer bir kortikal uyarılabilirlik çevrimi ortaya çıkarmaya yeterli olduğu izlenimi vermiştir.

Çalışmamızda kör ve kontrol bireylerin akşam AMT değerlerinde, sabaha göre hafif fakat anlamlı bir düşme bulunmuştur. Motor eşik, manyetik uyarım yapılan kortikal alandaki motor nöronların yoğunluğunu ve sodyum, kalsiyum kanal aktivitesine bağımlı membran uyarılabilirliğini yansıtan bir parametredir (73,74). Bu parametrenin her iki denek grubunda diurnal bir farklılık göstermesi, motor nöron membran uyarılabilirliğini değiştiren diurnal faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Milani ve ark. kortizol enjeksiyonundan sonra deneklerin motor eşiklerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (74). Bu nedenle çalışmamızda görülen günlük motor eşik değişikliğini doğrudan serum kortizol düzeyine bağlı olmayan başka diurnal faktörlerin ortaya çıkardığı düşünülebilir.

Motor eşiklere ilişkin diğer bir bulgumuz, RMT değerlerinin sabah ve akşam saatlerinde kör grubunda kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük oluşudur. Yaşamın erken dönemlerinde belirli duyu modalitelerini kaybeden bireylerin beyin kortekslerinde belirgin transmodal plastik değişiklikler meydana gelmektedir (5). Bunun yanı sıra, hayatın çeşitli dönemlerinde görme duyusunu kaybeden bireylerin motor korteks uyarılabilirliklerinde değişiklikler görülmekte, hatta bulundukları ortam karanlık hale getirilen deneklerin motor kortekslerinde uyarılabilirlik artışı kaydedilmektedir (75,76). Çalışmamızda kör bireylerin RMT değerlerinin kontrollere oranla bir derece düşük bulunmasını da bu kategorideki değişiklikler içinde değerlendirmek gerekecektir.

Eşli uyarım tekniği ile çalışılan ICI, ICF ve biraz daha farklı bir eşli uyarım yöntemi kullanılan LICI, intrakortikal internöronal ilişkilere dayanan kortikal uyarılabilirliği yansıtan elektrofizyolojik yöntemlerdir. Bunlardan ICI ön planda GABA (A) transmisyonuna, ICF ise glutaminerjik transmisyonu dayanır. Memeli beyinde GABA'nın sirkadiyen bir değişkenliği olduğu ve steroid hormon metabolitlerinin GABA (A) ile oluşan klorid akımlarını arttırdığı gösterilmiş olduğundan, çalışmamızda özellikle ICI'ye ilişkin bir diurnal değişiklik bulunması beklenirdi. Ancak bu çalışmada da, Sale ve ark.'ın çalışmasında olduğu gibi eşli uyarım yöntemleri ile ortaya konabilir bir diurnal kortikal uyarılabilirlik farklılığı bulunmamıştır. Bunun, eşli uyarım

yönteminin ya da bu çalışmada kullandığımız uyarım ve kayıt parametrelerinin korteks içi internöronal ilişkileri sağlayan nörotransmitter aktivitesinin diüurnal fonksiyonel değişikliklerini yansıtacak duyarlılıkta olmamasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Özetle, bu çalışmada kör bireylerin motor kortikal uyarılabilirliklerinde sirkadiyen bir değişikliğin olup olmadığı araştırılmıştır. Bizim bilgilerimize göre daha önce bu konuda yayınlanmış bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda ı ışık algısı olmayan körlerde sabah ve akşam ölçüm saatleri arasında daha düşük farkla dalgalanan kortizol düzeyleriyle seyreden bir sirkadiyen döngünün varlığı izlenmiştir. Kortikal sessiz süre, kontrol ve kör grubumuzda birbirine benzer bir diüurnal ritm göstermiş, AMT değerlerinde de her iki grupta akşam saatlerinde hafif düşüş görülmüştür. İki grup arasındaki tek farklı kortikal uyarılabilirlik bulgusu RMT değerlerinin kör grubunda sabah ve akşam saatlerinde hafif fakat anlamlı bir düşüş göstermesidir.

KAYNAKLAR

1. Lewy AJ, Sack RL, Fredrickson RH, Reaves M, Denney D, Zielske DR. The use of bright light in the treatment of chronobiologic sleep and mood disorders: the phase-response curve. *Psychopharmacol Bull.* 1983;19:523-525.
2. Wever RA. *The Circadian System of Man. Results of Experiments Under Temporal Isolation.* New York, NY: Springer-Verlag; 1979.
3. Lewy AJ, Newsome DA. Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:1103-1107.
4. Nakagawa H, Sack RL, Lewy AJ. Sleep propensity free-runs with the temperature, cortisol and melatonin rhythms in a totally blind person. *Sleep.* 1992;15:330-336.
5. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience.* 2002;111(4):761-773.
6. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 1993;116:39-52.
7. Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Ann Neurol.* 1993;34: 33-37.
8. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol.* 1995;38:910-915.
9. Moore-Ede M, Sulzman F, Fuller C. *The Clocks That Time Us: Physiology of the Circadian Timing System.* Cambridge, MA: Harvard University Press, 1982.
10. Ibuka N, Dawamura H. Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Res.* 1975;96:76-81.
11. Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell.* 2002;111:919-922.

12. Moore RY, Lenn NJ, A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol.* 1972;146:1-14.
13. Oster H. *Circadian Rhythms*. Max-Planck-Institute of Biophysical Chemistry Dept. Genes and Behavior Circadian Rhythms Group. <http://circadianrhythms.mpibpc.mpg.de/index.php?id=79>. Accessed July 26,2010.
14. Albrecht 1U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. *Cell.* 1997;91:1055-1064.
15. Rusak B, Robertson HA, Wisden W, Hunt SP. Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science.* 1990;248:1237-1240.
16. Aschoff K. Circadian parameters as individual characteristics. *J Biol Rhythm.* 1998;13:123-131.
17. Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. Two decades of Circadian Time. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:812-819.
18. Hastings MH, Duffield GE, Ebling FJ, Kidd A, Maywood ES, Schurov I. Non-photic signalling in the suprachiasmatic nucleus. *Biol Cell.* 1997;89:495-503.
19. Morin LP. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. *Ann Med.* 1999;31:12-33.
20. Kennaway DJ, Van Dorp CF. Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol.* 1991;260:R1137-1144.
21. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal cortex pathway. *Eur J Neurosci.* 1999;11:1535–1544.
22. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta.* 1981; 110:245-53.

23. Caufriez A, Moreno-Reyes R, Leproult R, Vertongen F, Van Cauter E, Copinschi G. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Am J Physiol-Endoc M*. 2002;282:E1147-1153.
24. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people; phase advances and entrainment. *J Biol Rhythm*. 1991;6:249-261.
25. Leger D, Guilleminault C, Paillard M. Epidemiology of sleep disorders in blind people. *Sleep*. 1995;23:527-529.
26. Miles LEM, Raynal DM, Wilson MA. Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science*. 1977;198:421-423.
27. Atkinson M, Kripke DF, Wolf SR. Autorhythmometry in manic-depressives. *Chronobiologia*. 1975;2:325-335.
28. Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Fukada Y. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiat*. 1978;13:335-351.
29. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiat Res*. 1989;28:263-278.
30. Beck AT. Thinking and depression. *Arch Gen Psychiat*. 1963;9:326-333.
31. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1989;7:3-13.
32. Gürses C. *Uyku Hastalıkları*. İstanbul, Türkiye: İTF Nöroloji Ders e-Kitap Sinir Sistemi Hastalıkları. <http://www.itfnoroloji.org/uyku/uyku.htm>. Accessed July 26,2010.
33. Antle MC, Mistlberger RE. Circadian clock resetting by sleep deprivation without exercise in the Syrian hamster. *J Neurosci*. 2000;20:9326–9332.
34. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.

35. Buysse DJ, Charles F, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat Res.* 1989;28:193-213.
36. Agargün MY, Kara H, Anlar Ö. Validity and reliability of Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turkish J Psych.* 1996;7:107-15.
37. Di Lizzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Exp Brain Res.* 1999;124:525-528.
38. Öge AE, Yayla V. *Uyandırılmış Potansiyeller*. İstanbul, Türkiye: İTF Nöroloji Ders e-Kitap Sinir Sistemi Semiyolojisi.
<http://www.itfnoroloji.org/uyandirilmis/ep.htm>. Accessed July 26,2010.
39. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1717-1729.
40. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:504-532.
41. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:13-23.
42. Sanger TD, Garg RR, ve Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol.* 2001;530:307-317.
43. Mochizuki H, Huang YZ, ve Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol.* 2004;561:331-338.
44. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, ve Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.* 1992;453:525-546.
45. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, and Rothwell JC. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2000b;135:455-461.

46. Delvaux V, Alagona G, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, ve de Noorhout AM. (2003). Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:1217-1225.
47. Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, ve Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol.*1993;34:351-355.
48. Valzania F, Strafella AP, Tropeani A, Rubboli G, Nasseti SA, ve Tassinari CA. Facilitation of rhythmic events in progressive myoclonus epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 1999;110:152-157.
49. Hallet M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol.*1998;55:601-603.
50. Modugno N, Curra A, Giovannelli M, Piori A, Squitieri F, Ruggieri S, Manfredi M, ve Breardelli A. The prolonged cortical silent period in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol.*2001;112:1470-1474.
51. Ziemann U, Paulus W, ve Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiat.* 1997;154:1277-1284.
52. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, ve Tononi G. Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* 2004;71:1-16.
53. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, ve Wassermann EM. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology.* 1999;53:2069– 2072.
54. Lac G, Chamoux A. Elevated salivary cortisol levels as a result of sleep deprivation in a shift worker. *Occup Med (Lond).* 2003;53(2): 143–145.
55. Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp.* 2007;28:464-473.
56. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburg inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113.

57. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*. 2007;181:613-626.
58. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med*. 2007;8:668-680.
59. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*. 2002;19(2):461-481.
60. Reinberg A, Ghata J, Halberg F, Gervais P, Abulker C, Dupont J, et al. Rythmes circadiens du pouls, de la pression arterielle, des excretions urinaires en 17-hydroxycorticosteroides catechol-amines et potassium chez l'homme adulte sain, actif et au repos. *Ann Endocrinol (Paris)* 1970;31(2):277-287.
61. Tuck ML, Stern N, Sowers JR. Enhanced 24-h norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: relation with the circadian pattern of arterial blood pressure. *Am J Cardiol*. 1985;55(1):112-5.
62. Davies AB, Gould BA, Cashman PM, Raftery EB. Circadian rhythm of blood pressure in patients dependent on ventricular demand pacemakers. *Br Heart J*. 1984;52(1):93-8.
63. Broadhurst P, Brigden G, Dasgupta P, Lahiri A, Raftery EB. Ambulatory intra-arterial blood pressure in normal subjects. *Am Heart J*. 1990;120(1):160-6.
64. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol : analysis of circadia profiles. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:281-284.
65. Chernow B, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med*. 1987;147:1273-1278.
66. Francis SJ, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hughes D, Murphy JF, Gray OP. Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. *J Pediatr*. 1987;111:129-133.

67. Hiramatsu R. Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioimmunoassay and its clinical applications. *Clin Chim Acta*. 1981;117:239-249.
68. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, ve Ho KY. Salivary cortisol: A better measure of adrenal corticoid function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem*. 1983;20:329-335.
69. Aardal E, Holm A. Cortisol in saliva- reference ranges in relation to cortisol in serum. *Eur J. Clin Chem Clin*. 1995;33:927-932.
70. Sack RL, and Lewy AJ. (2001) Circadian rhythm sleep disorders: lesson from the blind. *Sleep Med Rev*. 2001;5(3):183-206.
71. Klerman EB, Rimmer DW, Dijk D-J, Kronauer RE, Rizzo JF, Czeisler CA. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol*. 1998;274: R991–R996.
72. Sale VM, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol Inhibits Neuroplasticity Induction in Human Motor Cortex. *J Neurosci*. 2008;28(33):8285-8293.
73. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007;55:187-199.
74. Milani P, Piu P, et al. Cortisol-induced effects on human cortical excitability. *Brain Stimulation*. 2009;3(3):131-139.
75. Grillon C, Davis M. Fear-potentiated startle conditioning in humans: explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology*. 1997;34(4):451-8.
76. Bachar E, Peri T, Halamish R, Shalev AY. Auditory startle response in blind subjects. *Percept Motor Skill*. 1993;76:1251-6.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 212

Tarih : 22/01/2009

Konu : Prof.Dr.Emre A. ÖGE hk,

Sayın, Prof.Dr.Emre A. ÖGE
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi : 26.12.2008 tarihli, 3559 sayılı yazınız,

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim MS Yüksek Lisans Öğrencisi Tuncer YUMAK'ın yürüteceği 2009/197 protokol numaralı "Kör bireylerde ve normallerde kortikal eksitabilitenin sirkadiyen özelliklerinin belirlenmesi" başlıklı Yüksek Lisans tez çalışması kurulumuzun 21.01.2009 tarihli, 01 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı ✓.

Eki: Tutanak

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi : 21/01/2009

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 1

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. A. Emre ÖGE'nin üstlendiği ve Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim MS Yüksek Lisans Öğrencisi Tuncer YUMAK'ın yürüteceği 2009/197 protokol numaralı "Kör bireylerde ve normalde kortikal eksitabilitenin sirkadiyen özelliklerinin belirlenmesi" başlıklı Yüksek Lisans Tez çalışması kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU
Etik Kurul Başkan Vekili (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN
Farmakoloji ve Kli.F. A.D.

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN
Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ (Katılmadı)
Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU
Biokimya A.D

Prof.Dr. Pınar SAİP
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. İlgin ÖZDEN (Katılmadı)
Genel Cerrahi A.D.

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK (Katılmadı)
İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK
Hukukçu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tuncer	Soyadı	Yumak
Doğ.Yeri	Ankara	Doğ.Tar.	30.08.1979
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	29965534092
Email	tunceryumak@ttmail.com	Tel	0 530 603 58 82

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İ.T.Ü. Moleküler Biyoloji ve Genetik - Biyoteknoloji	2004
Lise	Profilo Anadolu Teknik Lisesi – Elektronik	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Biyomedikal Sorumlusu	SBS Dış Ticaret A.Ş.	2007-2010
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İYİ	İYİ	İYİ		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	76,806	65,761	50,676
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Cisco Networking	Çok iyi
Linux	Çok iyi
Office Programları	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

“TMS” Kurs Sertifikası – 8. Sinirbilim Kongresi 18-22 Nisan 2009.

“İnsanda sinir yollarının araştırılması” Kurs Sertifikası 7. Sinirbilim Kongresi 16 Nisan 2008.

“The New Frontiers in Medicine” Katılım Sertifikası The Methodist Hospital. 9 Eylül 2002.

“Cisco Networking” Başarı Sertifikası Cisco Networking Academy. 14 Ağustos 2000.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Elektronik devre dizaynı, elektrik-elektronik eşya tamirleri, bilgisayar yazılım ve donanım tamir, bakım ve kurulumları, network kurulumları, fotoğrafçılık, model helikopter kullanımı.