



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

**DOKTORA
TEZİ**

**İKİLİ SOMATOSENSORİYAL UYARILARDA
İTERSTİMULUS İNTERVAL DEĞİŞİMİNİN
KORTİKAL POTANSİYELLERE ETKİSİ**

NERMİN TEPE

NÖROBİLİM PROGRAMI

ARALIK 2021



**İKİLİ SOMATOSENSORİYAL UYARILARDA İNTERSTİMULUS
İNTERVAL DEĞİŞİMİNİN KORTİKAL POTANSİYELLERE ETKİSİ**

Nermin TEPE

**DOKTORA TEZİ
NÖROBİLİM PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nermin TEPE

...../...../.....

İKİLİ SOMATOSENSORİYAL UYARILARDA İNTERSTİMULUS INTERVAL DEĞİŞİMİNİN KORTİKAL POTANSİYELLERE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Nermin TEPE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2021

ÖZET

Amaç: Ardışık duyuşsal uyarıların ayırımı, uygun duyuşsal algı ve davranışsal tepki için zorunludur. Farklı interstimulus intervallerinde ikili uyarımla primer duyuşsal korteksten somatosensoriyel uyarılmış potansiyel yanıtları analiz edildi. Ayrıca ağırlı bir uyarı olan kapsaisin kullanılarak bu sürece katkısı değeriendirildi. **Yöntem:** Üretan anestezisi altında kontrol grubundaki (n=8) sıçanların ön patisinden median sinirin uyarımı ile primer somatosensorial korteksten cam elektrotlar ile bazal somatosensoriyel uyarılmış potansiyel değışiklikleri 35, 50, 80, 140 ve 500 ms aralıklarında verdiğimiz ikili uyarılarla kaydedildi. Her bir yanıtın latans, süre, amplitüd, duyuşsal kapılanma için ikinci yanıt amplitüdü/ birinci yanıt amplitüdü ve her iki yanıtın erken ve geç bileşenleri farklı frekans bantlarında analiz edildi. Bir diğer sıçan grubuna (n=8) ise 20 mikrogram kapsaisin ön patiye subkutan verilerek çalışma tekrarlanarak aynı analizler yapıldı. **Sonuçlar:** İnterstimulus intervalin artmasıyla ikinci yanıtın amplitüdünde, ikinci yanıt amplitüdü/ birinci yanıt amplitüd oranında ve ikinci yanıt süresinde artış ve ikinci yanıt latansında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kapsaisinin ikinci yanıt süresinde ve birinci yanıt amplitüdünde artış, ikinci yanıt amplitüdü/ birinci yanıt amplitüd oranında azalma, birinci yanıt latansında azalma yaptığı bulundu. 2. yanıtlarda, erken yüksek frekanslı salınımların (150-400 Hz) alanının, 35 ms ISI değeriğinde önemli ölçüde daha düşük olması erken HFO değışikliklerinin düşük ISI aralıklarında ikinci yanıtta talamokortikal yolakların rolüne işaret etmektedir.

Bilim Kodu : 10105.06

Anahtar Kelimeler : Talamus, kapsaisin, yüksek frekans osilasyonları, duyuşsal kapılanma, interstimulus interval

Sayfa Adedi : 68

Danışman : Prof. Dr. Hayrünnisa BOLAY BELEN

THE EFFECT OF INTERSTIMULUS INTERVAL CHANGE ON CORTICAL
POTENTIALS IN PAIRED SOMATOSENSORY STIMULI

(Ph. D. Thesis)

Nermin TEPE

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL HEALTH SCIENCES

December 2021

ABSTRACT

Aim: Discrimination of consecutive sensory stimuli is imperative for proper sensory perception and behavioral response. Somatosensory evoked potential responses from the primary sensory cortex with dual stimulation at different interstimulus intervals were analyzed. In addition, capsaicin which is a painful stimulant evaluated contribution to this process. **Method:** Under urethan anesthesia, the stimulation of the median nerve from the anterior paw of the rats in the control group (n=8) and the baseline somatosensory evoked potential changes with glass electrodes from the primary somatosensory cortex were recorded with paired stimuli at 35, 50, 80, 140 and 500 msec intervals. The latency, duration, amplitude, second response amplitude/first response amplitude for sensory gating of each response, and the early and late components of both responses were analyzed in different frequency bands. In another rat group (n=8), 20 micrograms of capsaicin was given subcutaneously to the anterior paw, and the same analyzes were performed by repeating the study. **Results:** As the interstimulus interval increased, the amplitude of the second response, the ratio of the second response amplitude/first response amplitude, the second response time increased and the second response latency decreased statistically. It was found that capsaicin increased the second response time and first response amplitude, decreased the second response amplitude/first response amplitude ratio, and decreased the first response latency. The fact that the area of early high-frequency oscillations (150-400 Hz) in the 2nd response was significantly lower at 35 ms ISI indicates the role of the thalamocortical pathways in the second response at low ISI intervals of early HFO changes.

Science Code : 10105.06

Key Words : Thalamus, capsaicin, high-frequency oscillations, sensory gating,
interstimulus interval

Page Number : 68

Supervisor : Prof. Dr. Hayrünnisa BOLAY BELEN

TEŞEKKÜR

Bilimle ilgilenmek isteyen öğrencilerden desteğini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Hayrunnisa Bolay BELEN'e (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD) Nörobilim doktorası yapmam için desteğini doktora süresince esirgemediği ve doktoranın her aşamasında yanı başımda olduğu için minnettarım. Doktora tez deneylerinde bilgisini, sabrını, desteğini esirgemeyen bir diğer hocam Doç. Dr. Ergin DİLEKÖZ' e (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD) şükranlarımı sunarım. Ayrıca tezin veri analizi, istatistik ve tezin makalesinin yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Evren BORAN'a (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD) teşekkürlerimi sunarım. Verilerin HFO analizinde destek olan Prof. Dr. İlkey ULUSOY (ODTÜ Elektrik-Elektronik Mühendisliği) ve Salih GEDÜK 'e (ODTÜ Elektrik-Elektronik Mühendisliği) teşekkür ederim. Tezin yazım aşamasından sonra değerlendirmesini yapıp önerilerini belirten Prof. Dr. Yıldırım SARA'ya (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD) teşekkür ederim. Hayatım boyunca olduğu gibi doktora sürecinde de her türlü desteğini esirgemeyen sevgili aileme de şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Ağrı Nöroanatomi.....	5
2.2. Duyusal Bilginin İşlenmesi.....	8
2.3. Duyusal Kapılama.....	10
2.4. Yüksek Frekans Osilasyonları.....	12
2.5. Kapsaisin.....	14
2.5.1. Kapsaisinin etki mekanizması.....	14
2.5.2. Kapsaisinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Laboratuvar.....	19
3.2. Deney Grupları.....	19
3.3. Deney Süreci.....	19
3.4. Elektrofizyoloji.....	20
3.5. İstatistik.....	22
4. BULGULAR.....	25
4.1. Bazal Fizyolojik Sonuçlar.....	25
4.1.1. Süre.....	26
4.1.2. Latans.....	27
4.1.3. Amplitüd.....	28
4.1.4. Alan.....	29

Sayfa

4.2. Kapsaisin Sonuçları.....	35
4.2.1. Potansiyellerin süresi.....	35
4.2.2. Potansiyellerin latansı.....	36
4.2.3. Potansiyellerin amplitüdü.....	37
4.2.4. Potansiyellerin alanı.....	39
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	53
EKLER.....	61
EK-1. Etik kurul onayı.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	64

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Farklı ISI (35, 50, 80, 140 ve 500 msn) ve frekans bantlarındaki (7-13, 14- 50, 51-150, 150-400 ve 400-800 Hz) S2/S1 'in alan değerleri.....	35
Çizelge 4.2. Farklı ISI (35, 50, 80, 140 ve 500 msn) ve frekans bantlarındaki (7-13, 14-50, 51-150, 150-400 ve 400-800 Hz) S2 kapsaisin/ S2 DMSO / S1 kapsaisin/ S1DMSO 120. dakika.....	42



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Primer afferent nosiseptörler aracılığıyla spinal korddan kortekse noxious bilginin iletilmesi.....	7
Şekil 3.1. Alan hesaplamasında negatif ve pozitif tepe ölçümlerine göre birinci ve ikinci yanıtların talamik ve kortikal komponentlerinin ayırımı.....	23
Şekil 4.1. 50 ms ISI'ne ait alınmış olan kayıt örnekleri.....	25
Şekil 4.2. 500 ms ISI'ne ait alınmış olan kayıt örnekleri.....	25
Şekil 4.3. Bazal S1 ve S2 sürelerinin ISI'lere göre sonuçları.....	26
Şekil 4.4. Bazal S1 ve S2 latanslarının ISI'lere göre sonuçları.....	27
Şekil 4.5. Bazal S1 ve S2 amplitüdlerinin ISI'lere göre sonuçları.....	28
Şekil 4.6. Bazal S2/S1 amplitüd oranının ISI'lere göre sonuçları.....	29
Şekil 4.7. ISI 'nin potansiyellerin alan güçleri ile ilişkisi.....	30
Şekil 4.8. ISI'nin 50-150 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi.....	31
Şekil 4.9. ISI'nin 150-400 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi.....	32
Şekil 4.10. ISI'nin 400-800 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi.....	33
Şekil 4.11. ISI 'nin 150-800 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi.....	34
Şekil 4.12. Kapsaisin ve DMSO grubu S1 ve S2 sürelerinin ISI'lere göre sonuçları..	36
Şekil 4.13. Kapsaisin ve DMSO grubu S1 ve S2 latanslarının ISI'lere göre sonuçları	37
Şekil 4.14. Kapsaisin ve DMSO grubu S1 ve S2 amplitüdlerinin ISI sonuçları.....	38
Şekil 4.15. Kapsaisin ve DMSO grubu S2/ S1 amplitüd oranı ISI sonuçları.....	38
Şekil 4.16. Kapsaisin ve DMSO grubunun alanlarının ISI'lere göre sonuçları.....	39
Şekil 4.17. Kapsaisin ve DMSO grubu alanlarının HFO sonuçları.....	40
Şekil 4.18. Kapsaisin grubunda alanların 50-150 Hz sonuçları.....	41
Şekil 4.19. Kapsaisin grubunda alanların 150-400 Hz sonuçlar.....	41
Şekil 4.20. Kapsaisin grubunda alanların 400-800 Hz sonuçları.....	42

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Elektrofizyolojik kayıt öncesi somatosensoryel kortekse bipolar cam elektrotun ve subdermal iğne elektrotların ön patiye yerleştirilmesi.....	20
Resim 3.2. EEG amplifikatörü ve veri toplama sistemi.....	21



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Hz

Hertz

mg

Miligram

µg

Mikrogram

cm²

Santimetrekare

ng / ml

Nanogram/ mililitre

°C

Santigrat

mg/kg

Miligram/kilogram

mm

Milimetre

kHz

Kilohertz

msn

Milisaniye

K⁺

Potasyum Klor

Cl⁻

Kısaltmalar

A1

Birinci talamokortikal yanıt

A2

İkinci kortikotalamik yanıt

A3

Üçüncü talamokortikal yanıt

A4

Dördüncü kortikotalamik yanıt

Kısaltmalar

DMSO

Dimetil sülfoksit

EEG

Elektroensefalografi

GABA

Gama aminobütirik asit

HFO

High frequency oscillation

ISI

İnterstimulus interval

Kısaltmalar**ip****MEG****MR****S1****S2****SEP****STD****TRP****TRPV1****VPm****Açıklamalar**

İntraperitoenal

Manyetoensefalografi

Manyetik rezonans

Birinci stimulus

İkinci stimulus

Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel

Somatosensoriyel temporal diskriminasyon

Transient receptor potential

Transient receptor potential cation channel

vanilloid subfamily member 1

Ventral posterior medial

1. GİRİŞ

Problem durumu / konunun tanımı

Sinir sistemi tarafından sürekli büyük miktarda duyuşal bilgi toplanır. Bu verilerin bazıları ilgili olabilirken, diğlerleri değıldir. Önemli girdiyi seçme işleme duyuşal kapılama denir. Duyuşal bilgilerin işlenmesi talamusta, primer duyuşal kortekte ve ayrıca posterior parietal kortekte gerçekleşir. Duyuşal talamustaki nöronlar, medial lemniskus yoluyla dış ortamdan bilgi alır ve bunları serebral kortekse aktarır. Talamik nöronlar ve kortiko- talamik nöronlar duyuşal işlemlerde talamus ve korteks arasında sürekli eksitator ve inhibitör olarak bir iletişim sağlar. Duyuşal işleme sürecinde ardışıra gelen uyarının farkedilmesi ve uygun yanıtın oluşturulması ilk uyarı ile arasında geçen süre ile ilişkilidir. İkili uyarı veya çoklu uyarılarda periferik stimulus sonucu ortaya çıkan kortikal potansiyellerin büyüklüğünün interstimulus interval (ISI) aralığına bağı olduğı kabul edilmektedir (Cromwell, Mears, Wan, ve Boutros, 2008). Son yıllarda paired-pulse stimölasyon tekniğı kortikal eksitabilite ve plastisitedeki intrakortikal inhibisyon veya fasilasyon ve her ikisi arasındaki dengeyi göstermek için yaygın bir araç haline gelmiştir (Ziemann, Rothwell ve Ridding,1996). Paired-pulse stimölasyonda birinci uyarı ile eksitator yolak aktive edilirken aynı zamanda inhibitör internöronal yolların aktivasyonu sonucu ikinci uyarı baskılanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda duyuşal kapılamada primer duyuşal korteks, talamus, prefrontal korteks, hippocampus ve rhinal kortekte nöronlar arasındaki inhibisyonun etkili olduğı gösterilmiştir (Bak, Glenthøj, Rostrup, Larsson ve Oranje, 2011). Migrenli bireylerde kapılama oranının kontrol grubuna göre yüksek bulunmasının mekanizması belirsiz olup gerçek bir kapılama eksikliği olabilirken (kortikal hiperreaktivite nedeniyle tekrarlayan uyarıların eksik bir şekilde bastırılması), aynı zamanda ilk sinyalin küçük amplitüdünün kapılamayı indüklemek için yetersiz olabileceğı de düşünölmektedir (Hsiao ve diğlerleri, 2018) .

Aynı noktaya veya farklı kutanöz bölgelere uygulanan iki özdeş somaestetik uyarının kısa aralıklarla ayırt edilebilmesine somatosensoriyel temporal diskriminasyon (STD) denir. Migrenli epizodik bireylerde atak sırasında kontrol grubuna göre iki nokta ayırımının bozulduğunun saptanması santral sinir sisteminde ağrının algılanmasının değiştiğini düşündürmektedir (Boran, Cengiz ve Bolay, 2016). Kronik migrenli bireylerde de iki nokta ayırım süresinin başağrısız günlerde de uzamış olduğu saptandı (Vuralli, Boran, Cengiz, Coskun ve Bolay, 2016). Anormal STD sadece migrende olmayıp primer somatosensoriyel korteks, internal kapsül ve talamustaki lezyonlarda da hem duyuşsal algıda hem de STD'de bozulmaya neden olabilir. Posterior parietal korteks, kaudat çekirdeğin başı, putamen, medial talamus ve lentiküler çekirdekdeki lezyonlar duyuşsal algıyı etkilemezken anormal STD'ye yol açar. Sağlıklı katılımcılarda, fMRI görüntülemesinde inferior parietal lobül, orta ve inferior frontal girus, sağ insula'nın anterior kısmı, sağ anterior singulat girus ve serebellumun STD ile ilgili olduğu gösterildi (Lacruz, Artieda, Pastor, ve Obeso, 1991; Pastor, Day, Macaluso, Friston ve Frackowiak, 2004). Migren dışında parkinson hastalığı, distoni ve multisistem atrofi gibi hareket bozukluklarında da STD'nin bozulduğu saptanmıştır. Bu da bazal gangliyonların da zamansal ayırimda önemli rol oynadığını desteklemektedir (Abbruzzese ve Berardelli, 2003).

Araştırmanın amacı

Duyuşsal kapılamanın mekanizmasının netlik kazanmadığından yola çıkılarak, birbirine çok yakın zaman aralıkları ile verilen iki uyarıdan ikincinin geçişinin zor olacağı, fakat belli bir süre sonra kapılanma durumunun yakın aralıkların arasının açılması ile (interstimulus intervalin artması ile) kapılamanın azalacağı hipotezi ile sıçanlarda genel anestezi altında median sinirin farklı interstimulus intervallerinde ikili uyarımıyla primer somatosensoriyel korteksten duyuşsal uyarılmış bazal potansiyel (SEP) değişikliklerini kaydederek çalışmamızı dizayn ettik. Bu çalışmadaki amaç farklı ISI'lerde SEP'ten elde edilen değerleri analiz ederek duyuşsal kapılamanın farklı ISI'lerde nasıl değiştiğini gözlemleyerek, duyuşsal kapılama hakkında daha ayrıntılı fikir edinmektir. S1 korteksten duyuşsal uyarılmış bazal potansiyel SEP değişikliklerini kaydettikten sonra 20 mikrogram kapsaisin ön patiye subkutan verilerek

aynı ISI aralıklarında bazale göre ağırlı bir ilaçla ortaya çıkabilecek değişiklikleri çalışmak istedik. Kapsaisin tercih etme nedenimiz seçici olarak C-polimodal nosiseptörler üzerinde etkili ağırlı bir ajan olup transient receptor potential cation channel vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) reseptörüne çok yüksek affinite, sensitivite ve selektivite göstererek etki etmesidir. TRPV1 somatik ve visseral inflamasyonda rol alıp spinal kordda ve beyin sapında nosispetif girdilerin modulasyonu ve çeşitli ağırlı uyarıların entegrasyonunu sağlamaktadır (Yang ve diğerleri, 2015). 35, 50, 80, 140 ve 500 msn aralıklarında verdiğimiz ikili uyarılarda her bir yanıtın latans, süre, amplitüd, duysal kapılama açısından ikinci yanıt amplitüdü/ birinci yanıt amplitüdü ve ikinci yanıt alanı/birinci yanıt alanlarını, HFO (yüksek frekans osilasyonları) - ISI ilişkisini, hem bazal hem de ağırlı bir ilaç olan kapsaisin verdiğimizde kortikal değişiklikleri inceleyerek ne gibi farklılıkları olduğunu saptamak istedik.

Araştırmanın nemi

Bu alışma ile mekanizması netlik kazanmamış duysal kapılama açısından farklı ISI ve HFO aralıklarında kortikal potansiyellerdeki değişikliklerin (latans, amplitüd, süre, alan ve kapılama oranı) normal fizyolojik sürecini ve ağırının bu süreçlerin değişimine nasıl bir katkı sağladığını gözlemleyerek nörofizyolojik durumun değerlendirilmesiyle ağırı patogenezinde planlanabilecek yeni deneylere ve tedavi seçeneklerine katkı sağlayabileceği dşnlmektedir. şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda çoğunlukla hastalık gruplarında duysal kapılama değerlendirilirken bu çalışma ile anlık elektrofizyolojik kayıtlar ile duysal kapılamadaki değişimler ve ağırlı ajanın bu süreçlere katkısı özellikle talamokortikal ve kortikotalamik yolaklar hakkında fikir edinilmesini sağlayacaktır.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılığı anestezi altında yapılmasıdır. Sıçanlarla çalışıldığından sayının az olması da diğer bir kısıtlılıktır. Ancak cam elektrotlarla kayıt alındığından uyanık sıçanda bu durum zorluk teşkil edebilmektedir. Kortikal kayıtlarla birlikte eş zamanlı talamik yanıtlar da alınabilirdi. Çalışmanın avantajı farklı ISI ve HFO aralıklarında eş zamanlı kortikal kayıtların alınması ile fizyolojik değişiklikleri gzlemelema şansımızın olmasıydı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı Nöroanatomi

Sinir sistemi, çok çeşitli termal ve mekanik uyarıların yanı sıra çevresel ve endojen kimyasal irritanları algılar ve yorumlar. Bu uyarılar yoğun olduğunda akut ağrıya neden olur. Primer afferent sinir lifi, çevresel uyarıları (termal, mekanik veya kimyasal nitelikte) algılar ve bu bilgiyi sinir sisteminin diline, yani elektrik akımına iletir. Nöreseptörler periferik sinir liflerinin bir alt grubu olup termal, mekanik ve kimyasal uyarıların belirlenmesini sağlayan yapılardır. Nöreseptörlerin hücre gövdeleri vücut için dorsal kök ganglionunda, yüz için de trigeminal ganglionda bulunur. Periferik aksonları ile hedef organlarını, santral aksonları ile spinal kordu uyarırlar. Nöreseptörler, yalnızca uyarı yoğunlukları zararlı aralığa ulaştığında uyarılır, bu da onların seçici olarak tespit etmelerini ve potansiyel olarak zararlı uyarılara yanıt vermelerini sağladığını düşündürür.

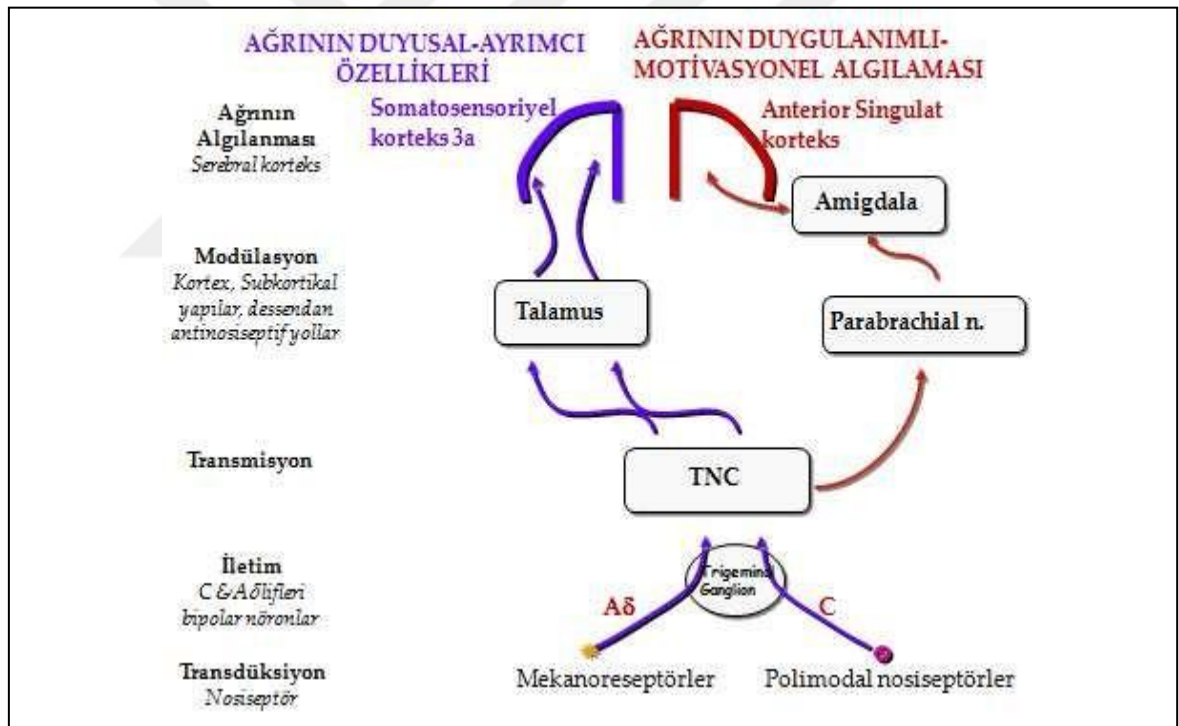
Periferik somatosensöriyel lifler üç büyük gruba ayrılır. Bunlardan ilki, hızlı ileten büyük miyelinli lifler olan A- α , A- β veya A- γ lifleridir. Bunlar dokunma ve propriyosepsiyonla ilgili olup zararlı olanı algılama ile ilgili değildir. İkinci tip, küçük ve yavaş ileten olabilen A- δ lifidir. Bu A- δ liflerinden bazıları özellikle ağrı hissi ile ilgilidir. İki tipten oluşurlar. Bir kısmı yalnızca yoğun mekanik uyarıya tepki veren yüksek bir eşığe sahipken, diğer kısmı hem zararlı hem de zararlı olmayan sıcaklıklardaki ısıya yanıt verir. Üçüncü tip C lifleri olup küçük, çok yavaş ileten miyelinsiz liflerdir ve bunların çoğu ağrı algılamasında rol oynar. Polimodaldirler ve her türlü zararlı mekanik, termal ve kimyasal tahriş edici uyarılara yanıt verirler. En sık yanıcı ağrısı algısına dahil oldukları düşünülmektedir. (Apkarian, Bushnell, Treede ve Zubieta, 2005).

Primer afferent sinir lifleri spinal kordun dorsal hornuna uzanır, spinal kordda anatomik ve elektrofizyolojik olarak farklı laminalar halinde organize olmaktadır. Örneğin, A δ nöreseptörleri, lamina I'nin yanı sıra daha derin dorsal boynuza (lamina V) projeksiyon yaparken hafif dokunuşa yanıt veren düşük eşik, hızlı ileten A β afferentleri ise derin laminalara (III, IV ve V) yansır. Buna karşılık, C nöreseptörleri lamina I ve II'ye daha yüzeysel olarak yansıtılır. Lamina I ve V teki projeksiyon nöronları dorsal horn'dan beyne

başlıca çıktığı sağlayan yapılardır. Bu nöronlar talamus ve beyin sapına ağrı mesajlarını taşıyan spinotalamik ve spinoretikülotalamik yollar dahil olmak üzere birden fazla assendan yolun kökenidir. Ağrının talamusa iletiminden önce medulla spinalisde düzenlenmesinde kapı kontrol teorisi ön plana çıkmaktadır, bu teoriye göre dorsal boynuza giren Aδ ve C liflerinin kapıyı açma eğiliminde, Aβ kalın liflerin aktivasyonunun ise kapıyı kapama eğiliminde olması ile stimulus ağrılı veya ağrısız olarak algılanabilmektedir. Kalın liflerin stimülasyonunun kapıyı kapatarak ağrı oluşumunu ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. İkinci ve üçüncü laminadaki hücreler substantia gelatinosayı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burda sonlanmaktadır. Substantia gelatinosadaki nöronların kapıyı ayarlama görevi internöron olarak görev aldığı düşünülmektedir. Substantia gelatinosa hücreleri beşinci laminada bulunan ve sensorial bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon hücreleri üzerinde inhibisyon yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem substantia gelatinosa, hem de transmisyon hücrelerini uyarır. Ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler substantia gelatinosa hücrelerini inhibe ederken, transmisyon hücrelerini uyarır ve bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer. Bu teorinin temeli, kalın liflerin inhibitör hücreleri uyararak arka boynuzdaki sekonder transmitter nöronların presinaptik inhibisyonuna neden olduğu, ince ağrı afferentlerinin inhibitör hücreleri inhibe ederek arka boynuzdaki sekonder transmitter nöronları uyarılmış durumda bıraktığıdır (Katz ve Melzack, 1999).

Spinotalamik yolak hem somatik hem de visseral yapılardan ağrı, sıcaklık ve kaba dokunma bilgisini taşımakla birlikte özellikle ağrı deneyiminin duyusal ayırt edici yönleriyle ilgilidir (uyaran nerededir ve ne kadar yoğunudur? gibi). Spinoretikülotalamik ise zayıf lokalize ağrılarla daha alakalı olabileceği belirtilmektedir (Basbaum ve Jessell, 2000). Spinal kordun dorsolateral ponsun parabrakial bölgesine projeksiyonları sonucu buradan çıkan çıktılar amigdala ile çok hızlı bir şekilde bağlantı sağlar. Amigdala genellikle ağrı deneyiminin nahos olmayan, itici özellikleriyle ilgili bilgilerin işlediği düşünülen bölgedir. Ağrı yolları beyinsapı ve talamik bölgelerden kortikal yapılara ulaşır, (Apkarian, Bushnell, Treede ve Zubieta, 2005). Ağrı, duyusal-ayırt edici özelliklerle (somatosensoriyel korteks gibi) ve duyusal yönlerle (anterior singulat ve insular korteks gibi) daha çok ilişkili olan dağıtılmış bir yapı grubunun aktivasyonundan kaynaklanır. Görüntüleme çalışmalarında da, prefrontal kortikal alanların yanı sıra ağrı işleme ile ilişkili olmayan bölgelerinde (bazal ganglionlar ve

serebellum gibi) aktivasyonunun gösterilmesi bu bölgelerin aktivasyonunun daha çok bireyin uyarana verdiği yanıtla mı yoksa ağrının algılanmasıyla mı ilgili olduğu ve ne ölçüde ilişkili olduğu açık değildir. Özetle, primer afferent nosiseptörler, spinal kordun dorsal hornundaki projeksiyon nöronlarına noxious bilgileri iletir. Bu projeksiyon nöronlarının bir kısmı bilgiyi talamus yoluyla somatosensoriyel kortekse iletir ve ağrılı uyarının yeri ve yoğunluğu hakkında bilgi sağlar. Diğer projeksiyon nöronları, beyin sapındaki parabrakiyal nükleus ve amigdalaadaki bağlantılar yoluyla singulat ve insular kortekse bağlanarak ağrı deneyiminin duygusal bileşenine katkıda bulunur. Bu asendan bilgi rostral ventral medulla ve periakvaduktal alana ulaşarak desenden feedback sistemin düzenlenmesine katkı sağlar (Bolay ve Moskowitz, 2002) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Primer afferent nosiseptörler aracılığıyla spinal korddan kortekse noxious bilginin iletilmesi.

Primer afferent nosiseptörler, omuriliğin dorsal boynuzundaki projeksiyon nöronlarına zararlı bilgileri iletir. Bu projeksiyon nöronlarının bir alt kümesi, bilgiyi talamus yoluyla somatosensoriyel kortekse iletir ve ağrılı uyarının yeri ve yoğunluğu hakkında bilgi sağlar. Diğer projeksiyon nöronları, beyin sapındaki (parabrakiyal çekirdek) ve amigdalaadaki bağlantılar yoluyla singulat ve insular kortekslere bağlanarak ağrı deneyiminin duygusal bileşenine katkıda bulunur. Bu asendan bilgi aynı zamanda rostral ventral medulla ve orta beyin periakvaduktal gri cevher nöronlarına da bilgi akışı sağlayarak omurilikten çıkışı düzenleyen inen geri bilgi akış sistemine katkı sağlar (Bolay ve Moskowitz, 2002)

2.2. Duyusal Bilginin İşlenmesi

Duyusal bilginin işlenmesi talamus, primer duyusal korteks ve posterior parietal kortekste olmaktadır. Duyusal talamustaki nöronlar, medial lemniscus aracılığıyla dış ortamdan bilgi alır ve bunları serebral kortekse aktarır. Talamik nöronlar ve kortiko-talamik geribildirim nöronları, duyusal işlemede talamus ve korteks arasında sürekli bir iletişim sağlar. Talamik çekirdekler, birinci dereceden ve daha yüksek dereceden relay çekirdeklerine bölünmüştür. Birinci dereceden talamik çekirdekler, duyusal girdileri birincil duyusal korteks gibi birinci dereceden kortikal alanlara iletir. Öte yandan, yüksek dereceli talamik çekirdekler, öncelikle serebral korteksin beşinci katmanından girdi alır ve bilgiyi daha yüksek dereceli kortikal alanlara iletir. Böylece talamus, kortiko-kortikal salınımların senkronizasyonuna aracılık eder. Kortiko-talamik aktivite, talamik fonksiyon üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilere sahiptir (Hwang, Bertolero, Liu ve D'Esposito, 2017). Kortiko-talamik geribildirim talamustaki duyusal tepkileri düzenler. Kortiko-talamik geribildirim, ağırlı uyarıma talamik yanıtı arttırdığı ve talamus ile somatosensoriyel korteks arasındaki bilgi akışını arttırdığı bulunmuştur (Wang ve diğerleri, 2017).

Talamo-kortikal nöronların patlama ve tonik aktivasyon şeklinde iki ani tepki durumu bulunmaktadır. Talamik patlama duyusal kapılanmada önemli bir rol oynar. Nöropatik ağrı ve zararlı uyarı durumlarında kendiliğinden ortaya çıkar. Talamik patlama ateşlemesinin inhibisyonu nosiseptif yanıtlarda değişikliklere neden olabilir. (Kim ve diğerleri, 2003).

Beyinde tekrarlayan dış uyaranlara cevaplılığın azalması habitüasyon olarak değerlendirilirken tam tersine artması duyarlılaşma olarak adlandırılmaktadır. Yeni bir uyaranla karşılaşıldığında önce duyarlılık oluşurken, duyusal uyarım devam ederse habitüasyon gelişir (Coppola ve diğerleri, 2010). Aurasız migren hastalarında atak sırasında SSEP (Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel) ile ilk 100 uyarımın ortalama amplitüdünün sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunması duyarlılaşmaya işaret ederken, her biri 100 uyarıma sahip iki ek blok eklendiğinde, sağlıklı kontrollerde ve akut migren atağından muzdarip hastalarda birinci bloğun amplitüdüne kıyasla blok başına ortalama amplitüdde bir

azalma gözlenmesi de migren atağı sırasında habitüasyonun mevcut olduğunu düşündürmektedir (Coppola ve diğerleri, 2010). Sağlıklı katılımcılarda habitüasyon görülebilmekle birlikte migren hastalarında sadece atak sırasında mevcuttur. Migrenli bireylerde çeşitli duyuşal uyarılar için interiktal habitüasyon eksikliği bildirilmiştir (Coppola, Pierelli ve Schoenen, 2007). Migren, ataklar sırasında ışığa, sese ve kokuya karşı artan duyarlılığı açıklayabilen anormal duyuşal işlemeye sahip bir hastalıktır. Migrende habitüasyon bozukluğuna dair ilk kanıt 1995 yılında yapılmış olup normal katılımcılarda duyuşal sistemin habitüasyonu, tekrarlayan uyarılmış potansiyeller ile gösterilmiş olup tekrarlanan uyarılara karşı cevaplarda bir azalma gösterilmişken, art arda gelen VEP blokları boyunca azalan amplitüdlere yerine migrenlilerde, yetersiz habitüasyon varlığını gösteren ardışık uyarı bloklarında VEP amplitüdlere potansiyalizasyonu yani artışı ile karakterize edilmiştir (Schoenen ve diğerleri, 1995). O zamandan beri, hem ağrısız (görsel, işitsel, somatosensoriyel) hem de ağrılı (nonsseptif göz kırpması refleksi) duyuşal modaliteler üzerinde yapılan kapsamlı nörofizyolojik çalışmalar ile ataklar arasında migrende habitüasyon bozukluğu gösterilmiştir. Habitüasyon tekrarlayan uyarıların sonucu olarak azalan cevap ile tanımlanan sinir sisteminin normal adaptif davranışının bir şeklidir. Habitüasyon, serebral korteksin aşırı uyarılmaya karşı korunmasını ve alakasız oluşumların filtrelenmesini içerir ve bilgi işlemenin yanı sıra öğrenme süreçlerinde de önemli roller oynar. (Rankin ve diğerleri, 2009). Tekrarlanan duyuşal uyarılara karşı nöronal/davranışsal tepkilerde azalma ile kendini gösteren temel bir öğrenme sürecidir. Somatosensoriyel ağ da dahil olmak üzere insan beynindeki tüm duyu sistemlerini etkilediği genel olarak kabul edilir. Ancak, bu hiyerarşik olarak organize edilmiş sistemde habitüasyonun nereden kaynaklandığı açık değildir. Tekrarlanan uyarının, duyuşal-sinir terminallerinde kalsiyum iyon akışındaki bir azalma nedeniyle, duyuşal-motor sinapta nörotransmitter salınımı olasılığında bir azalma ile sonuçlandığı bulunmuştur (Pinsker ve diğerleri, 1970).

Yapılmış bir çalışmada somatosensoriyel sistemdeki ağrısız uyarana bağlı habitüasyonu araştırmada fMRI ve elektriksel medyan sinir stimülasyonu tekrarlı uyarımı ile kontralateral talamus, SI, posterior parietal korteks, bilateral SII, kontralateral insula ve medial singulat korteks ve ipsilateral serebellum dahil olmak üzere somatosensoriyel beyin ağının birçok farklı bölümünün güçlü aktivasyonu gösterilmiştir (Carsten ve diğerleri, 2011).

Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da, habitüasyon hipotezlerinden biri olan ikili süreç (dual - process) teorisi, hem azalma (habitüasyon) hem de artış (sensitizasyon) süreçlerinin merkezi sinir sisteminde bir arada var olduğunu ve nihai davranışsal sonucu belirlemek için birbirleriyle etkileşime girdiğini öne sürmektedir.

Duyusal habitüasyon eksiklikleri, beynin bilgiyi seçme, işleme ve depolama kapasitesinin bozulmasına yol açabilir ve ciddi davranışsal sapmaların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Freedman ve diğerleri 1987). Habitüasyon eksikliğine yönelik ileri sürülen teoride eksitator meknizmalarda artış, inhibitör internöronların aktivitesinde azalma veya duyu kortekslerinin başlangıçtaki aktivasyonunun azalmasına bağlı olabileceği (ceiling teori) belirtilmektedir. Bu teori, bir bireyin duyu kortekslerinin değişken temel aktivasyon seviyelerine sahip olduğunu, ancak maksimum aktivasyon seviyelerinin (the ceiling) sabit kaldığını varsayar. Tekrarlayan uyarım sırasında, maksimum aktivasyon seviyesine hızla ulaşılır ve ardından normal bazal aktivasyonu olan bireylerde yanıt amplitüdü keskin bir şekilde azalır (habitüasyon), başlangıç aktivasyonunun düşük olduğu kişilerde habitüasyon gecikir veya yoktur (Knott ve Irwin, 1973).

2.3. Duyusal Kapılama

Önemli girdiyi seçme sürecine duyu kapılama denir. Beynin tekrarlayan uyarımları filtreleme kapasitesi ölçülerek incelenir. Bu amaçla, iki uyaran genellikle yakın zamansal ilişki içinde uygulanır ve kortikal uyarılmış potansiyeller elektro-ensefalografi veya manyetensefalografi kullanılarak kaydedilir. Kapılama oranı, ikinci sinyalin zayıflama miktarını yansıtır. İkinci sinyalin amplitüdünün birincinin amplitüdüne bölünmesi ile hesaplanır. Kortikal potansiyeller, akustik, görsel veya duyu sinyaller gibi farklı duyu girdiler kullanılarak uyarılabilir (Cromwell ve diğerleri, 2008). Sol işaret parmağı ağrısız elektrik uyarım verilir karşı taraftaki birincil duyu korteksinden gelen yanıtları kaydetmek için manyetensefalografi kullanılan bir çalışmada kapılama oranının migrenli hastalarda kontrollere göre daha yüksek olmasıyla birlikte kronik migrende epizodik olandan daha da yüksek olması, bu gruplarda ikinci uyarımın zayıflamasının azaldığına işaret ediyor şeklinde değerlendirilmiştir.

Bu bulguların altında yatan mekanizmalar belirsiz olup gerçek bir kapılama defisiti mevcut olabilirken kortikal hiperreaktiviteden dolayı tekrarlayan uyarıların eksik bir şekilde bastırılması), aynı zamanda ilk sinyalin küçük amplitüdünün kapılamayı indüklemek için yetersiz olabileceği de dikkate alınmalıdır şeklinde düşünülmektedir (Hsiao ve diğerleri, 2018).

Kapılamada yanıtın baskılanmasının mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber duyuşal bilginin işlenmesi talamusta, primer somatosensoryel kortekste ve posterior pariyetal kortekste gerçekleşir. Talamusun pulvinar çekirdeği, dikkatte önemli bir rol oynar ve duyuşal kapılama ile ilgili gereksiz bilgileri filtrelemede önemli bir role sahiptir. Talamustaki pulvinar çekirdekler, hangi bilgilerin inhibe edilmesi gerektiğine ve hangilerinin daha ileri kortikal alanlara gönderilmesi gerektiğine karar vererek kapı bekçisi olarak işlev görür.

Duyuşal kapılama, beyindeki işitsel korteks (AC), prefrontal korteks, hipokampus ve ayrıca duyuşal kapılama fenomeninde rol oynayan koku alma korteksini içeren bir ağ tarafından yönetilir. Beynin duyuşal kapılama ile ilişkili diğer alanları arasında amigdala, striatum, medial prefrontal korteks bulunur. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar ayrıca beyin sapı, talamus ve birincil işitsel korteksin işitsel uyarı için duyuşal kapılamada rol oynadığını göstermektedir (Cromwell ve diğerleri, 2008; Cheng ve diğerleri, 2017).

Somatosensoryel stimölasyon tarafından indüklenen paired-pulse depresyonun taktıl algının bozulması ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Rocchi ve diğerleri, 2017). Hücre içi kayıtlar, γ -aminobütirik asidin (GABA) paired-pulse depresyona dahil olduğunu göstermiştir. İnsan çalışmalarında, ilaca bağılı paired-pulse depresyon değışikliklerinde, GABA'nın bu süreçle ilişkili olduğunu göstermiştir (Xu ve diğerleri, 2009; Stude ve diğerleri, 2016). Hücresel düzeyde, paired-pulse depresyonun mekanizmalarını araştıran birçok araştırma olup reseptör desensitizasyonu gibi postsinaptik ve vezikül salınımını etkileyen presinaptik mekanizmaların dahil olduğu öne sürölmüştür. Postsinaptik mekanizmalarla ilgili olarak, paired-pulse depresyonun hücre içi Cl^- ve hücre dışı K^+ birikimi nedeniyle azalmış Cl^- iletkenliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (McCarren ve Alger, 1985).

Pair pulse depresyonun mekanizmasının en yaygın olarak kabul edilen modeli, presinaptik GABAb reseptörlerinin aktivasyonu nedeniyle GABA salınımının oto- inhibisyonu sonucu terminaldeki kalsiyum akımında bir azalmanın izlediği belirtilmektedir (Wilcox ve Dichter, 1994). Ayrıca GABAa reseptörlerinin azalmış duyarlılığının da katkı sağladığı düşünülmektedir (Jones ve Westbrook 1995).

Duyusal kapılamanın migrende olduğu gibi, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve şizofrenide de bozulduğu gösterilmiştir (Heinrichs, 2004; LaGasse, Manning, Crasta, Gavin ve Davies 2019). Ayrıca epilepsi, Alzheimer, Huntington, kore, post travmatik bozukluk ve bipolar hastalıkta da bozulduğu gösterilmiştir (Boutros ve diğerleri, 2006; Jessen ve diğerleri, 2001; Uc, Skinner, Rodnitzky ve Garcia-Rill, 2003; Ghisolfi ve diğerleri, 2004; Olincy ve diğerleri, 2006).

2.4. Yüksek Frekans Osilasyonları

Yüksek frekans salınımları (HFO) 80 Hz'nin üzerindeki frekanslarda kendiliğinden veya uyarılmış olarak ortaya çıkan EEG aktivitesinin geçici patlamalarıdır. 40-100 Hz gama, 100–200 Hz dalgacık ve 250–500 Hz hızlı dalgacık olarak sınıflandırılmaktadır. HFO'lar muhtemelen nöral iletişimde rol oynar ve dış dünyadan beyne bilgileri yansıtır. Gama aktivitesinin amplitüd ve faz modülasyonunun gösterilmesi duyusal kortekste duyusal girdiyi kabul ettiğini ve algısal çıktıyı ileterek dengeyi sağladığı düşünülmektedir. Gama ritminin farklı alanlarda duyusal algılamanın integrasyonunu sağladığı düşünülmektedir (Andrew ve diğerleri, 2013). Fizyolojik yüksek frekanslı gama salınımlarının (gama: 40– 100 Hz) görme (Gray ve Singer, 1989), motor ve dil işlevleri (Crone, Korzeniewska ve Franaszczuk, 2011) sırasında kortikal işlemeyi koordine ettiğine inanılmaktadır. Fizyolojik hipokampal yüksek frekanslı salınımların (dalgalanmalar: 100–200 Hz) hafıza işlevlerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Buzsáki, Horváth, Urioste, Hetke ve Wise, 1992).

Fizyolojik somatosensoriyel uyarılmış HFO >250 Hz (Baker, Curio ve Lemon, 2003) muhtemelen çok üniteli kortikal nöronal tepkileri yansıtmaktadır (Telenczuk, Baker, Herz ve Curio, 2011). HFO için SSEP anormalliklerine bakıldığında HFO ların N20 pikine süperimpose olduğu erken ve geç burst paterni şeklinde ikiye ayrıldığı, erken paterni talamokortikal afferentlerin geç paterni ise primer duyuşal korteksteeki inhibitör internöronların oluşturduğuna inanılmaktadır. Kemirgenlerde, bu yüksek frekanslar (200- 600 Hz HFO'lar) genellikle bıyık veya talamik stimölasyon sırasında barrel korteksinde görölür ve taktıl duyuşal bilginin hızlı zamansal entegrasyonunu yansıtabilir (Barth, 2003). Migren hastalarında interiktal dönemde erken HFO amplütüdü anlamlı düşükken geç HFO da farklılık bulunmamıştır (Dickenson ve diğlerleri, 2005).

Gama salınım aktivitesinin kritik olarak GABA-ergic inhibitör sürecin işlevselliğine bağı olduğı gösterilmiştir. Gama aktivitesi, dikkat (Rougeul-Buser ve diğlerleri, 1975; Bouyer ve diğlerleri, 1981), odaklanmış uyarılma (Sheer, 1989), duyuşal algı (Gray ve diğlerleri, 1989), hareket (Murthy ve Fetz, 1992) ve tahmin (Womelsdorf ve diğlerleri, 2006) ile ilişkilidir. Gama frekans aralığındaki senkronizasyonun bilişsel işleme ile ilgili olduğı ve duyuşal uyarıların zamansal bağlamı için önemli olduğı öne sürölmüştür (Singer ve Gri, 1995).

Yapılan çalışmalarda pair pulse depression GABAergic inhibitör sürecin işlevselliğine bağlanmıştır (Căruntu ve diğlerleri, 2015). İnsandaki maksimum frekansı 600 Hz civarındadır (300–900 Hz). Ratlarda dominant somatosensoryal HFO frekansı (300–500 Hz) olup insana göre düşüktür (Simone ve diğlerleri, 1998). Elektroensefalografi ve manyetoensefalografi kullanılarak, insan primer somatosensoryel korteksinde nosiseptif uyarıların gama bandı salınımlarını ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Bu salınımların büyüklüğü subjektif ağrı yoğunluğu ile ilişkili olduğundan, doğrudan ağrı algısı ile ilgili kortikal aktiviteyi yansıttıkları öne sürölmüştür (Gross ve diğlerleri, 2007; (PLoS Biol 5:e133; Schulz ve diğlerleri, 2011). Normal neokortekste salınımlar çok daha yüksek frekanslarda (200–600 Hz) kaydedilmiştir. Kemirgenlerde, bu yüksek frekanslı HFO'lara bıyık veya talamik stimölasyon sırasında barrel korteksinde yaygın olarak rastlanır ve dokunsal duyuşal bilginin hızlı zamansal entegrasyonunu yansıtabileceğı düşünölmektedir (Kandel ve diğlerleri, 1997).

2.5. Kapsaisin

Kapsaisin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) acı biber özütü olup hidrofobik, renksiz, kokusuz, kristal bir bileşiktir. Narkotik olmayan analjezik, voltaj kapılı sodyum kanal blokörü ve TRPV1 agonisti olarak rol oynar. Kapsaisin TRPV1 için çok yüksek bir afinite, sensitivite ve selektiviteye sahiptir (Dickenson, Ashwood, Sullivan, James ve Dray, 1990). Primer duyuşal periferik nöronlar için seçici bir nöropeptid salgılayıcı ajandır. Kapsaisin reseptörü, dorsal kök gangliyonlarında ve kranial sinir gangliyonlarında bulunan küçük çaplı duyu nöronlarından kaynaklanan miyelinsiz tip C sinir liflerinde yüksek oranda eksprese edilir. Kapsaisin çoğunlukla topikal analjezik olarak kullanılır ancak krem, sıvı formülasyonunda ve yama preparatlarında da bulunur. Post- herpetik nevraljiyle ilişkili nöropatik ağrı için endike olan % 8 kapsaisin yaması FDA onayı almıştır. Bir yamada toplam 179 mg dozla 640 mcg / cm² sentetik kapsaisin içerir. Prospektif bir gözlemsel çalışmada % 8'lik kapsaisin yamasının, postherpetik nevralji, ameliyat sonrası nevralji, travma sonrası nöropati ve polinöropati kaynaklı nöropatik ağrıyı kontrol etmede güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (Maihofner ve Heskamp, 2013). Uygulanan bölgede yanma ve irritasyon en yaygın görülen yan etkileridir. Yutulması durumunda mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve yanıcı ishal oluşturabilir.

2.5.1.Kapsaisinin etki mekanizması

Kapsaisin, bir TRPV1 reseptör agonistidir. Kapsaisin reseptörü olarak da bilinen geçici reseptör potansiyeli vanilloid 1 reseptörü (TRPV1, Transient receptor potential vanilloid 1 receptor), vücudun ısıyı veya sıcaklığı algılamasına yardımcı olan TRP iyon kanalı ailesinin bir parçasıdır. Kapsaisin nosiseptörleri depolarize eder ve sitosolik serbest kalsiyum konsantrasyonlarını artırır. Selektif olarak C-polymodal nosiseptörleri uyarır. Primer duyuşal nöronlarda çeşitli etkilere sahiptir başlangıçta muhtemelen ısıya ve mekanik uyarılara maruz kaldıktan sonra hiperaljezi ve allodini ile ilişkili lokal bir yanma ve batma hissi ile karakterize olan aktivasyonları indükler. Bu nosiseptif etkilere, periferik duyu siniri liflerinden salınan nöropeptidler tarafından aktive edilen, nörojenik inflamasyon olarak adlandırılan lokalize bir geçici inflamatuvar yanıt eşlik eder.

Kapsaisini müteakip veya uzun süreli uygulamaları durumunda desensitizasyon olarak bilinen yanıt verme kaybı izler. Ayrıca nöropeptitleri duyuşal sinir uçlarından tüketerek ilk inflamatuvar yanıtı azaltır. Kapsaisin ayrıca yüksek konsantrasyonlarda veya uzun süre kullanıldığında kutanöz sinirlerde progresif bir nörotoksik dejenerasyona neden olabilir (Căruntu ve diğeri, 2015; Simone, Nolano, Johnson, Wendelschafer-Crabb ve Kennedy, 1998).

Kapsaisinin inflamasyonla ilişkili P maddesinin miktarını azalttığı gösterilmiştir ancak bunun ağrının giderilmesindeki ana mekanizması olduğuna inanılmamaktadır. TRPV1, kullanılan kapsaisin konsantrasyonuna bağı olan duyuşal nöropeptitleri serbest bırakır, ancak daha sonra, duyuşal nöronlarda P maddesinin aksoplazmik taşınmasını bloke ederek nöropeptitlerin restorasyonunu da önler, böylece nöropeptitleri tüketir. Bunun esas olarak ağrının giderilmesinden sorumlu olduğu düşünölüyordu ancak kapsaisin, nöropeptitleri tüketmekten ziyade nosiseptif liflerin "işlevsizleşmesi" ile sonuçlanan olaylar dizisi ile analjezi sağlıyor gibi görünmektedir (Gamse, Petsche, Lembeck ve Jancso, 1982). İşlevsizleştirme, membran potansiyelinin kaybını, nöropeptitlerin tükenmesini, nörotrofik faktörleri taşıma yetersizliğini ve epidermal ve dermal sinir lifi terminallerinin geriye dönüşümlü retraksiyonunu içerebilir.

Kapsaisin kaynaklı desensitizasyon, tam olarak anlaşılmayan mekanizmaları içerir. Bu sürecin, TRPV1'i eksprese eden sinir liflerindeki P maddesi gibi nöropeptitlerin tükenmesini, yüksek ve düşük voltajla aktive olan (T tipi) kalsiyum kanallarının inhibisyonuyla hücre içi kalsiyum seviyelerinde bir artışı içerdiğine dair kanıtlar vardır. Aşırı kalsiyum yüklenmesi mitokondriyal fonksiyon kaybına neden olabilir ve metabolizmanın inhibisyonu plazma membran bütünlüğünü bozarak sinirin kollabe olmasına neden olabilir. Bu nedenle, afferent nöronların TRPV1'in uyarılmasıyla işlevsizleştirilmesi, tüm nöronda uzun vadeli fonksiyonel ve fenotipik değışikliklere neden olur (Anand ve Bley, 2011). Kapsaisinin tekrarlanan topikal uygulaması da kutanöz otonom sinir liflerinde dejenerasyona neden olarak ağrı hissini azaltır. Açıkça anlaşılmasa da TRPV1 aracılı kalsiyum akışı ve glutamat salınımının bundan sorumlu olduğu düşünölmektedir (Sikand ve Premkumar, 2007).

Kapsaisin intrakutanöz enjeksiyonu, ilk 30 saniye boyunca belirgin ve ardından 5-10 dakika boyunca kademeli azalacak şekilde ağrıya neden olur. Yaklaşık 170 saniye boyunca C liflerinin ateşlenmesini indükler, bu da kapsaisin kaynaklı yanma ağrısının dakikalarca devam etmesine neden olur (Schmelz ve diğerleri, 2000). Primatlarda yapılmış bir çalışmada intradermal kapsaisin uygulamasında afferentlerde yaklaşık 15 saniye boyunca yüksek frekanslı güçlü cevabı, yaklaşık 10 dakika süren düşük frekanslı deşarjların izlediği bulunmuştur (Ringkamp ve diğerleri, 2001). Primatlarda yapılmış bir diğer çalışmada ise akut ağrıya ek olarak cilde kapsaisin enjeksiyonu aynı alanda hiperaljeziye ve enjeksiyon etrafında da allodiniye yola açtığı belirtilmiştir. Bu fenomenin 1-2 saat içinde azalarak 24 saate kadar sürdüğü bulunmuştur. Ayrıca enjekte edilen bölgenin dışındaki cilt bölgesinde meydana gelen hiperaljezi sekonder hiperaljezi olarak adlandırılır. Sekonder hiperaljezi nosiseptörlerin periferik sonlanımlarının sensitizasyonundan ziyade esas olarak spinotalamik yolak nöronlarının santral sensitizasyonundan kaynaklandığı belirtilmiştir (Henrich ve diğerleri, 2015; Baumann ve diğerleri, 1991).

2.5.2. Kapsaisin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

TRPV1 bir trans-membran reseptör-iyon kanal kompleksi olup aktive edildiğinde kalsiyum ve sodyum iyonlarının akışı nedeniyle geçici olarak açılarak depolarizasyonu başlatabilir. TRPV1 genellikle A-delta ve çoğunlukla C liflerinde bulunduğundan depolarizasyonu beyine ve omuriliğe uyarılar gönderen aksiyon potansiyelleriyle sonuçlanır. Bu uyarılar ısınma, karıncalanma, kaşıntı, batma veya yanma gibi kapsaisin etkilerine neden olur. Kapsaisin ayrıca bu reseptörlerin daha kalıcı aktivasyonuna neden olarak "işlevsizleştirme" olarak tanımlanan birçok duyuşsal uyarana yanıt kaybına neden olur. Kapsaisin, polar olmayan fenolik yapısı nedeniyle suda çözünmez. Kapsaisin özelliklerini ekstrakte etmek ve korumak için kullanılan ana çözücüler, eter, benzen, dimetil sülfoksit ve aseton gibi polar olmayan çözücülerdir.

Oral: Oral uygulamayı takiben, kapsaisin deney hayvanına bağı olarak % 50 ila 90 arasında değişen bir emilim derecesi ile mideden ve tüm bağırsaktan aktif olmayan bir işlemle emilebilir. En yüksek kan konsantrasyonuna, uygulamadan sonraki 1 saat içinde ulaşılabilir. İnsanlarda oral farmakokinetik bilgiler sınırlı iken, 26.6 mg saf kapsaisin yutulduktan 10 dakika sonra plazmada tespit edilmiş ve 2.47 ± 0.13 ng / ml pik plazma konsantrasyonuna 47.1 ± 2.0 dakikada ulaşılmıştır (O'Neill ve diğerleri, 2012).

Sistemik: Hayvanlarda intravenöz veya subkutan uygulamayı takiben, beyin ve omurilikteki konsantrasyonlar kandaki konsantrasyondan yaklaşık 5 kat daha yüksekken, karaciğerdeki konsantrasyonda kandaki konsantrasyondan yaklaşık 3 kat daha yüksek bulunmuştur (O'Neill ve diğerleri, 2012).

Topikal: İnsanlarda topikal kapsaisin hızlı ve deri yoluyla iyi emilir, ancak topikal veya transdermal uygulamayı takiben sistemik absorpsiyon olasılığı düşüktür. 179 mg kapsaisin içeren topikal yama alan hastalar için bir popülasyon analizi gerçekleştirilmiş ve ortalama pik plazma konsantrasyonu 1.86 ng / mL iken maksimum değer 17.8 ng / mL bulunmuştur (O'Neill ve diğerleri, 2012).

Oral uygulamadan sonra kapsaisin metabolizması net değildir, bağırsak lümeninde minimal metabolizma ile karaciğerde metabolizmaya girmesi beklenmektedir. İnsan hepatik mikrozomları ve S9 fragmanları ile yapılan in vitro çalışmalar, hızla metabolize edildiğini ve üç ana metabolit, 16-hidroksikapsaisin, 17-hidroksikapsaisin ve 16,17-hidroksikapsaisin ürettiğini, vanilinin ise minör bir metabolit olduğunu göstermektedir. Sitokrom P450 (P450) enzimlerinin hepatik ilaç metabolizmasında bir miktar rol oynayabileceği öne sürülmektedir. İnsan derisinde kapsaisinin in vitro çalışmaları, kapsaisinin çoğunun değişmeden kaldığını, yavaş biyotransformasyon olduğunu göstermektedir (O'Neill ve diğerleri, 2012). Kapsaisinin, hem değişmemiş hem de glukuronid formu nedeniyle esas olarak renal atılım ile eliminasyonu ileri sürülmektedir. Değişmemiş bileşiğin küçük bir kısmı dışkı ve idrarla atılmaktadır. 26.6 mg saf kapsaisin dozunun oral yoldan alımını takiben, yarı ömrü yaklaşık 24.9 ± 5.0 dakika iken % 3'lük kapsaisin solüsyonunun topikal uygulanmasını takiben, kapsaisinin yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. 179 mg kapsaisin içeren bir topikal yamanın uygulanmasını takiben ortalama popülasyon eliminasyon yarı ömrü 1.64 saattir (O'Neill ve diğerleri, 2012).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Laboratuvar

Deneyler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikiyatri Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi Nörobilim Laboratuvarında yapıldı. Deneyde kullanılan Wistar sıçanlar 200-250 gr ağırlığında olacak şekilde Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinden alındı. 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamı sağlayacak şekilde düzenlenen (aydınlık 07:00-19:00 arasında), 18-21°C oda sıcaklığında, dışardan gelen ışığı geçirmeyen camlı bir bölmede, tabanına talaş koyularak su ve besinin eklendiği şeffaf kafesler içinde barındırıldı.

3.2. Deney Grupları

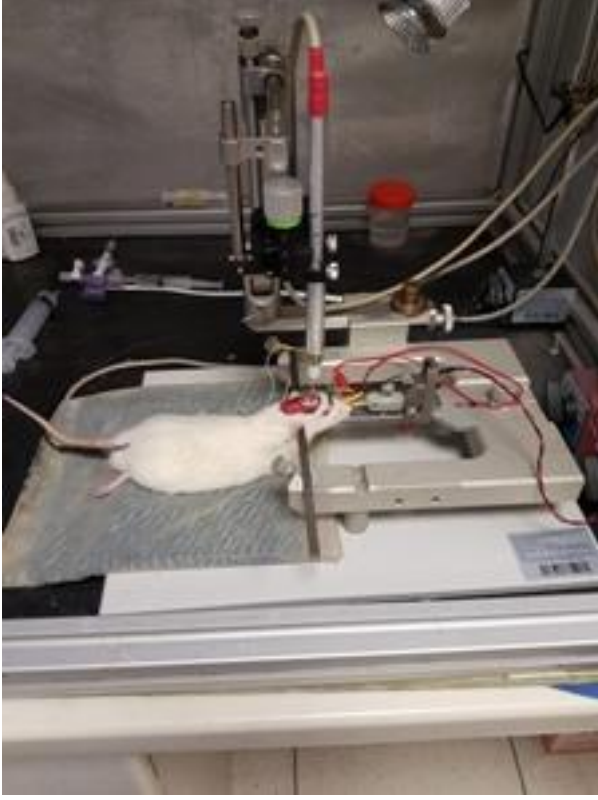
Çalışmada 16 sıçan kullanılmıştır. İki grup oluşturulmuştur, her bir grup sekizer sıçan olacak şekilde kapsaisin grubu ve kapsaisinin kontrolü dimetil sülfoksit (DMSO) grubu. DMSO kullanmamızın nedeni kapsaisinde çözücü olarak DMSO kullanmış olmamızdır.

1. Kapsaisin grup (n=8): Anestezi uygulanmış sıçanlara subkutan 20 mikrogram kapsaisin ön patiye uygulandı.
2. DMSO grup (n=8): Anestezi uygulanmış sıçanlara subkutan 20 mikrolitre DMSO ön patiye uygulandı.

3.3. Deney Süreci

Üretan (1200 mg/kg, ip) anestezisi altında anestezi derinliği solunum ve arka bacak çimdikleme reaksiyonuna bakılarak yapıldı. Anestezi derinliği sağlandıktan sonra ısıtıcı battaniye üzerine alınarak operasyon boyunca rektal ısı kontrolü yapıldı, sıçanın kafasını sabitlemek için stereotaktik çerçeveye yerleştirildi, takiben kafatası derisine median insizyon açılarak cilt-ciltaltı bölgesi kesildi, drill ile sağ parietal bölgeye yaklaşık 2 mm çapında yuvarlak bir alan açılarak dura korundu, bu alan somatosensoryel kortekse işaret etmekte olup bipolar cam elektrot bu alana takıldı (bregmanın 2.6mm rostral, 5.5 mm laterale) (Paxinos ve Watson, 1998). Gümüş-gümüş klorür toprak elektrot boyun kısmına koyuldu. Subdermal

iğne elektrotlar ön pati dorsumuna yerleştirildi (Resim 3.1).



Resim 3.1. Elektrofizyolojik kayıt öncesi sağ parietal bölgede duranın korunduğu somatosensoryel kortekse bipolar cam elektrot takılıp, gümüş-gümüş klorür toprak elektrot boyun kısmına koyuldu. Subdermal iğne elektrotlar ön pati dorsumuna yerleştirildi.

3.4. Elektrofizyoloji

Sinyal amplifikasyonu ve veri analizi EEG amplifikatörü (Kaldıray EX-2C; YSED, Ankara, Turkey) ve veri toplama sistemi ile yapıldı (Powerlab 8/s; AD Instruments, New South Wales, Australia) (Resim 3.2). Elektrotlardan alınan sinyaller 0.05-100 Hz aralığında filtre edilip 1kHz'de örneklendi. Ön pati bölgesine yerleştirilen elektrotlarla elektrik uyarısı verilip somatosensoryel alandan oluşan uyarılmış potansiyellerin kaydı alındı, interpulse interval aralık denemeleri ve uyarı periyod pencerelerinin süresi alınan kayıt yanıtlarına göre belirlendi. Pulse süresi 220 mikrosaniye, sweep uzunluğu 200 ms, stimulus oranı 10 saniyede bir pulse gidecek şekilde belirlendi. Her bir interstimulus intervalleri (ISI) için 20 kayıt alınıp ortalaması alındı. 35, 50, 80, 140 ve 500 ms interstimulus intervallerinde bazal kayıtlar alındı.

Her bir kayıttta toplanan verilerin birinci stimulus (S1) ve ikinci stimulus (S2) yanıtlarının peak to peak amplitüdleri, başlangıç latansı (stimulus artefaktı ile uyarının ilk çıktığı süre arasındaki fark), süre ve alan ölçümleri yapıldı. Ayrıca her bir ISI için S2 yanıtından elde edilen amplitüd ile S1 yanıtından elde edilen amplitüd değeri oranlanarak S2/S1 kapılama oranları elde edildi. Veriler ayrıca yüksek frekanslı salınımlar (HFO) da dahil olmak üzere farklı frekans bantlarında analiz edildi (7-13 Hz, 14-50 Hz, 51-150 Hz, 150-400 Hz ve 400-800 Hz). Analizler MATLAB ortamında (Mathworks Inc.) gerçekleştirildi.



Resim 3.2. Sinyal amplifikasyonu ve veri analizi, EEG amplifikatörü (Kaldıray EX-2C; YSED, Ankara, Turkey) ve veri toplama sistemi ile yapıldı (Powerlab 8/s; AD Instruments, New South Wales, Australia).

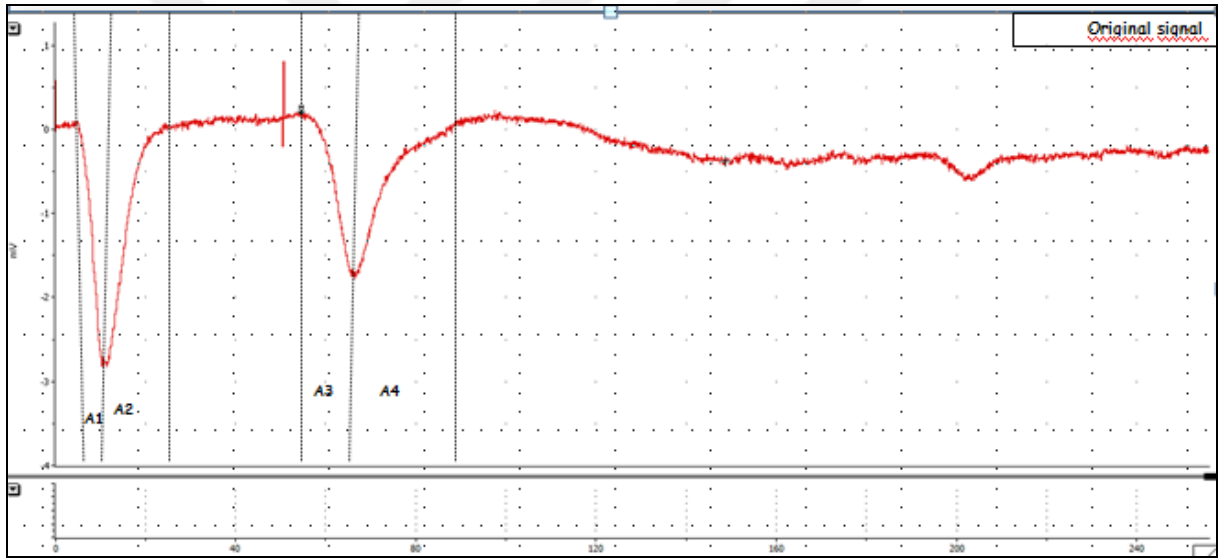
3.5. İstatistik

İstatistiksel işlemler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak sunuldu. Başlangıçta normalizasyon yapıldı. Bazal sonuçların analizinde birinci ve ikinci yanıtlardan elde edilen latans, amplitüd, süre ve alan değerlerinin ISI'lere göre değişiklik olup olmadığını incelemek için one-way ANOVA kullanıldı. Kapsaisin ve DMSO gruplarının birbirleri ile karşılaştırmasında Multiway ANOVA ile S2, S1 amplitüd, S2/S1 oranı, S1, S2 süresi, S1, S2 latansı ile birlikte A1 (talamokortikal), A2(kortikal), A3 (talamokortikal), A4 (kortikal)

alanları ve 7-13Hz, 14-50Hz, 51-150 Hz, 150-400 Hz, 400-800 Hz ve 150-800 Hz'in A1, A2, A3 ve A4 alanları ile ilişkisi incelendi. ISI, ilaç ve zaman faktörler olarak belirlendi. Post hoc analizde ISI'lerin birbirleri içinde değişimlerini değerlendirmek için Bonferroni testinden faydalanıldı. Korelasyon analizinde Spearman testi kullanıldı.

MATLAB programı ile alan analizinde ise ham on adet kaydın ortalaması alındı. Daha sonra herbir sinyalin birinci ve ikinci maksimumu elde edildi. Ardından toplam elde edilen 4 bölge dikkate alınarak sinyal analiz edildi. Birinci bölge (A1), uyarın ile birinci maksimum arasındadır yani uyarının başladığı ve ilk negatif veya pozitif peak arasındaki alandır. İkinci bölge (A2), birinci maksimum ile başlar ve birinci bölge ile aynı zaman farkına sahiptir, yani ilk negatif veya pozitif peak ile yanıtın bitişi arasındaki alandır. Üçüncü bölge (A3), ikinci uyarının zamanıyla başlar ve ikinci maksimum sinyale kadar sürer; ve dördüncü bölge (A4), ikinci maksimum ile başlar ve üçüncü bölge ile aynı zaman farkına sahiptir (Şekil 3.1). A3 ve A4 'te A1 ve A2'nin hesaplandığı gibi hesaplanmıştır. İnsan median sinir SEP çalışmalarında HFO analizi yapıldığında ilk yanıt olan N20 dalgasının başlangıcı ve peak noktası arasındaki alan erken HFO, N20 peak noktası ile potansiyelin sonlandığı nokta arasındaki aln da geç HFO olarak belirtilmiştir, benzer hayvan çalışması olmadığı için bizim çalışmamızda da HFO SEP analizi ilk yanıtın başlangıç ve paek latansı erken HFO, peak yanıtı ile potansiyelin bitişi arasındaki alan geç HFO olarak alındı (Nakano ve Hashimoto, 1999; Ozaki ve Hashimoto, 2011). Stimülasyona bağlı istenmeyen etkiler için, stimülasyon süresinden sonraki ilk 3 milisaniye sinyal işlemede kullanılmadı. Daha sonra sinyal çeşitli frekans aralıklarında analiz

etmek için filtrelendi. Filtre, Matlab da yerleşik bir yöntem olan ideal filtreydi. İdeal filtrelerin her çıkış sinyali için karşılık gelen bölgelerin alanı hesaplandı. Daha sonra istatistiksel analiz değerlendirme süreci normalleştirme ile başladı. Hesaplanan alan değerleri arasında daha iyi bir istatistiksel analiz yapabilmek için ölçümlerin istenmeyen etkisinin ihmal edilmesi gerekirdi. Bu nedenle, her bölgenin alanı ve frekans bandı, dört bölgenin toplam alanına bölündü. Böylece karşılaştırmada alanların değerinden ziyade alanların toplam sinyal üzerindeki yüzdesi göz önüne alındı. İstatistiksel karşılaştırma için parametrik olmayan iki örneklem t-testi yapıldı.



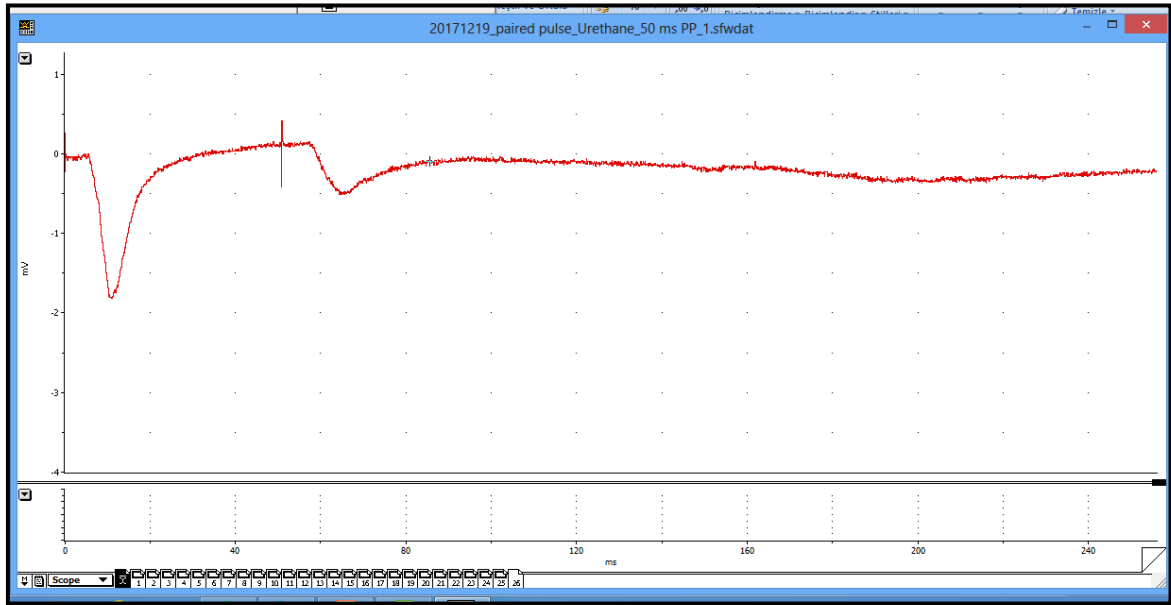
Şekil 3.1. Alan hesaplamasında birincil yanıtta talamikortikal yanıt A1(ilk yanıtın başlangıcı ile ilk pozitif peak yarısı arasındaki alan), kortikotalamik yanıt A2 (ilk yanıtın pozitif peak ikinci yarısı ile yanıtın bitişi arasındaki alan) ve ikinci yanıtta talamikortikal yanıt A3 (ikinci yanıtın başlangıcı ile ilk pozitif peak yarısı arasındaki alan), kortikotalamik yanıt A4 (ikinci yanıtın pozitif peak ikinci yarısı ile yanıtın bitişi arasındaki alan) olarak negatif ve pozitif peak' lere göre ayırımı



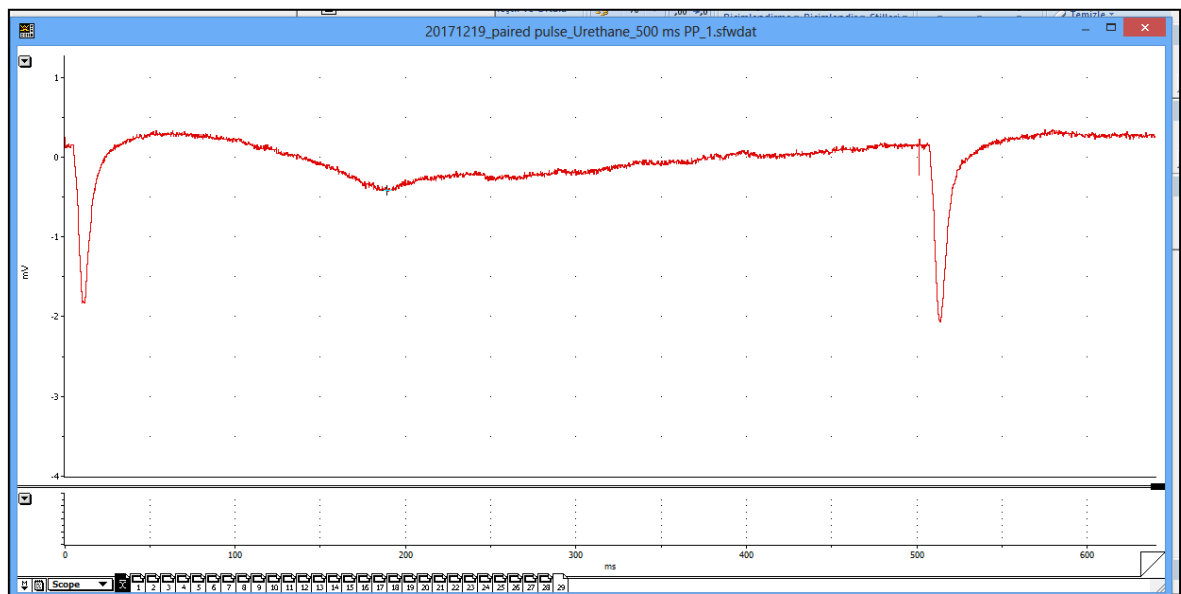
4. BULGULAR

4.1. Bazal Fizyolojik Sonuçlar

Şekil 4.1 ve 4.2' de kayıtlarımızdan 50 ve 500 ms ISI'lara ait kayıt örnekleri yer almaktadır.



Şekil 4.1. 50 ms inter-stimulus intervali ile alınmış olan örnek trase

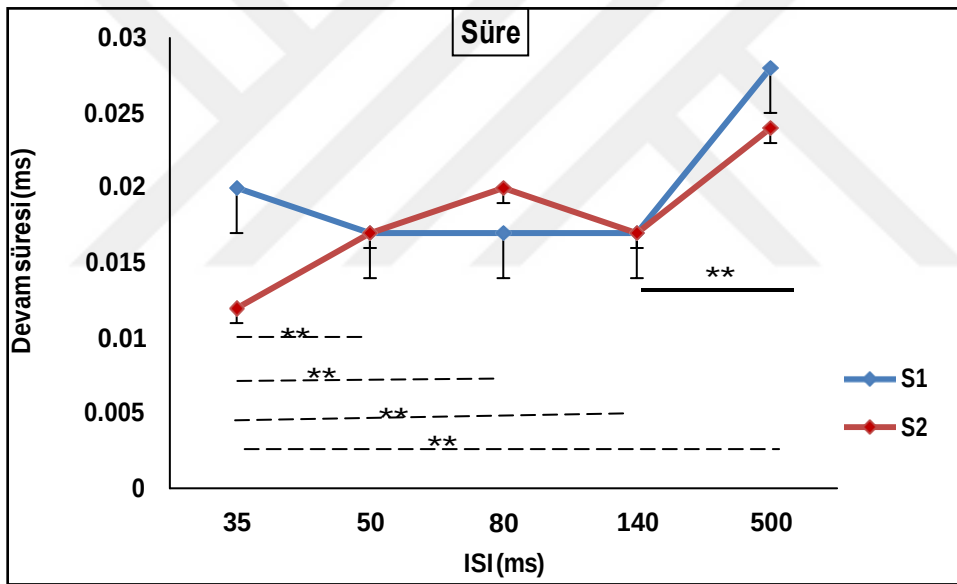


Şekil 4.2. 500 ms ms inter-stimulus intervali ile alınmış olan örnek trase

4.1.1. Potansiyellerin süresi

ISI S2 amplitüdünde artış ($F(4, 195) = 78,19, p < 0,01$), S2/S1 oranında artış ($F(4, 195) = 132,45, p < 0,01$), S2 süresinde artış ($F(4, 195) = 16,26, p < 0,01$), S2 latansında azalma ($F(4, 195) = 3,70, p < 0,01$), A4 alanında artış ($F(4, 195) = 22,90, p < 0,01$) anlamlı olarak bulundu.

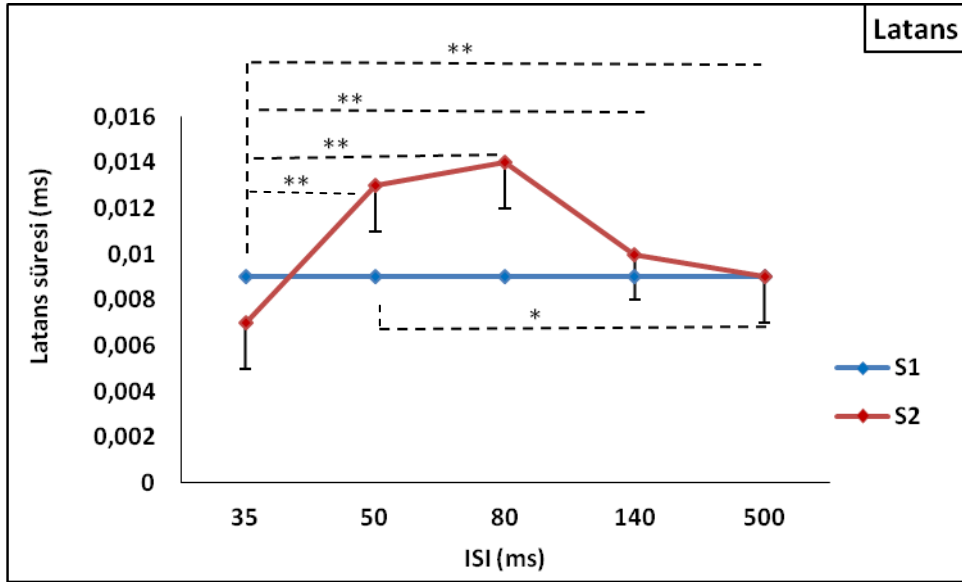
Birinci yanıt (S1) sürelerinde ISI ile anlamlı fark saptanmazken ikinci yanıt (S2) sürelerinde, 35 ms ile 50 , 80 , 140 ve 500 ms arasında ve 140 ms ile 500 ms arasında istatistiksel anlamlı olarak sürede artma şeklinde fark bulundu ($p < 0,01$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. ISI 'nin potansiyellerin devam süresi ile ilişkisi. Birinci yanıt (S1) sürelerinde ISI ile anlamlı fark saptanmazken, ikinci yanıtta (S2) 'de 35 ms ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında ve 140 ms ile 500 ms arasında sürelerde artma şeklinde anlamlı fark saptandı. ISI: interstimulus interval, ** $p < 0.01$, $n=16$

4.1.2. Potansiyellerin latansı

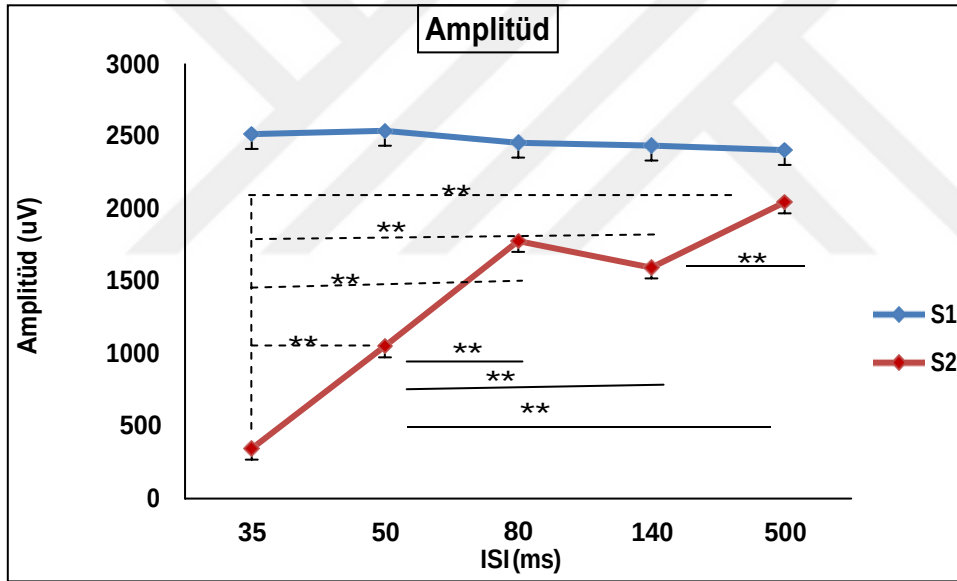
Latansın ISI'lara göre değerlendirmesinde S1 latansının ISI ile istatistiksel anlamlı olarak değişmediği S2 latansında ise 35 ms ile 50 ms, 80 ms, 140 ms ve 500 ms arasında ($p < 0,01$) ve 50 ms ile 500 ms arasında ($p < 0,05$) anlamlı farklılık saptandı (Şekil 4.4).



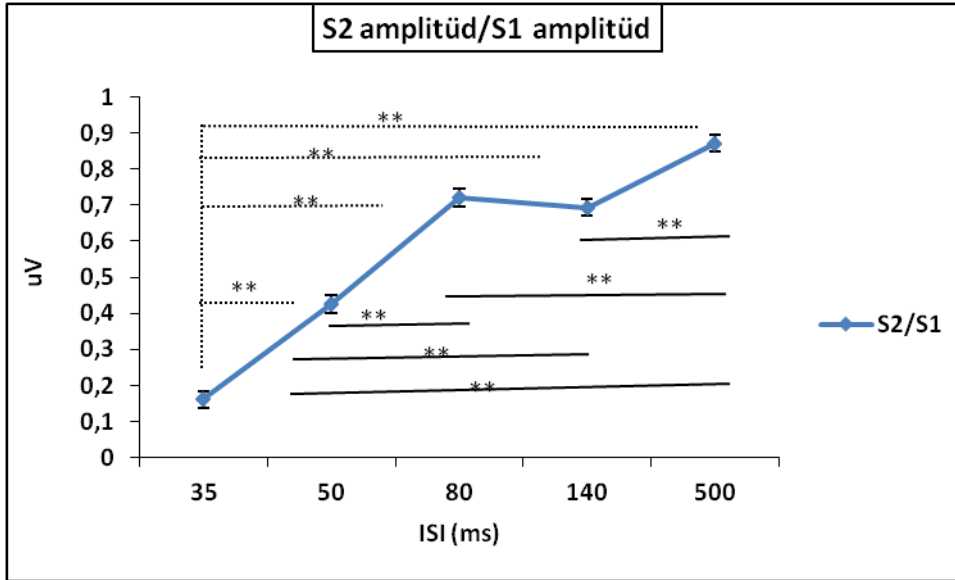
Şekil 4.4. ISI'nin potansiyellerin latansı süresi ile ilişkisi. Birinci yanıtta (S1) latans sürelerinde ISI ile anlamlı fark saptanmazken, ikinci yanıtta (S2) 35 ms ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında ve 50 ile 500 ms arasında latansda anlamlı artış saptandı. ISI: interstimulus interval, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, $n=16$

4.1.3. Potansiyellerin amplitüdü

ISI'lara göre amplitüd değerlendirmesinde S1 amplitüdünün ISI ile istatistiksel anlamlı olarak değişmediği S2'nin ise ISI ile anlamlı olarak değiştiği bulundu. S2 amplitüdünde 35 ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında, 50 ms ile 80, 140 ve 500 ms arasında, 140 ile 500 ms arasında amplitüd de artma şeklinde anlamlı fark bulundu ($p<0,01$) (Şekil 4.5). S2/S1 oranında ise 35 ile 50, 80, 140, 500 ms arasında, 50 ms ile 80, 140, 500 ms arasında, 80 ile 500 ms arasında ve 140 ile 500 ms arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,01$) (Şekil 4.6). 35 ms de bu oran 0,16 iken 500 ms de oranın 0,87 şeklinde 1'e yaklaştığı bulundu.



Şekil 4.5. ISI 'nin potansiyel amplitüdleri ile ilişkisi. Birinci yanıt amplitüdlerinde ISI ile anlamlı fark saptanmazken, ikinci yanıt amplitüdlerinde 35 ms ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında, 50 ms ile 80, 140 ve 500 ms arasında, ek olarak 140 ile 500 ms arasında amplitüdlerde anlamlı artış bulundu. S1: Birinci yanıt, S2: İkinci yanıt, ISI:interstimulus interval,** $p<0.01$, $n=16$

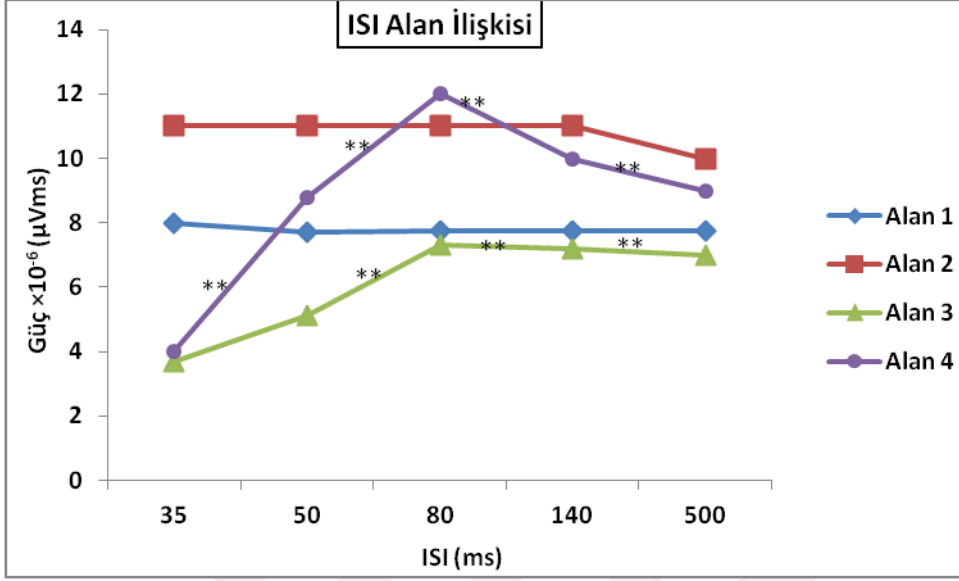


Şekil 4.6. ISI 'nin S2 amplitüd/S1 amplitüd oranı ile ilişkisi. S2/S1 oranı 35 ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında, 50 ms ile 80, 140 ve 500 ms arasında, 80 ile 500 ms arasında ve 140 ile 500 ms arasında oranda artış şeklinde anlamlı fark saptandı. ISI: interstimulus interval, ** $p < 0.01$, $n = 16$

Korelasyon analizinde de S2 amplitüdlerinin ($p < 0.01$, $r = 0.727$), S2/S1 oranının ($p < 0.01$, $r = 0.796$), S2 süresinin ($p < 0.01$, $r = 0.612$), A3 alanın ($p < 0.01$, $r = 0.439$) ve A4 alanın ($p < 0.05$, $r = 0.367$) ISI ile korele olduğu saptandı. S2/S1 oranının S2 amplitüdü ile korele olduğu saptandı ($p < 0.01$, $r = 0.816$).

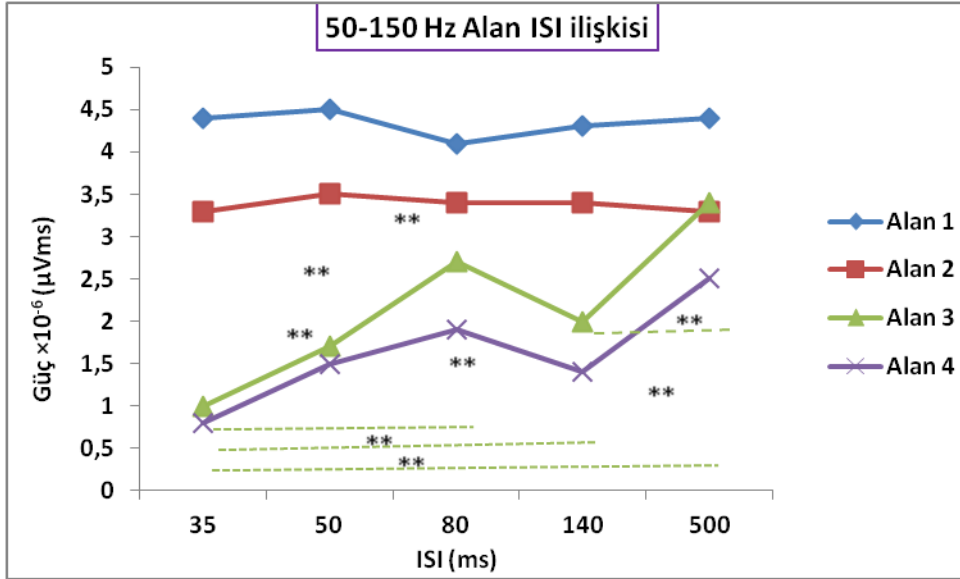
4.1.4. Potansiyellerin alanı

Alan değerlendirmesinde ise birinci yanıtın talamo-kortikal (A1) ve kortikal komponentinde (A2) ISI ile anlamlı fark saptanmazken ikinci yanıtın talamo-kortikal komponentinde (A3) 35 ile 50 ($p < 0.05$), 80, 140 ve 500 ms ($p < 0.01$) arasında, 50 ms ile 80 ($p < 0.01$), 140 ($p < 0.01$) ve 500 ms ($p < 0.01$) arasında, 80 ile 500 ms ($p < 0.01$) arasında ve 140 ile 500 ms ($p < 0.01$) arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. İkinci yanıtın kortikal komponentinde (A4) ise 35 ile 50, 80, 140 ve 500 ms ($p < 0.01$) arasında, 50 ile 80 ms ($p < 0.01$) arasında ve 80 ile 500 ms ($p < 0.01$) arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu (Şekil 4.7).



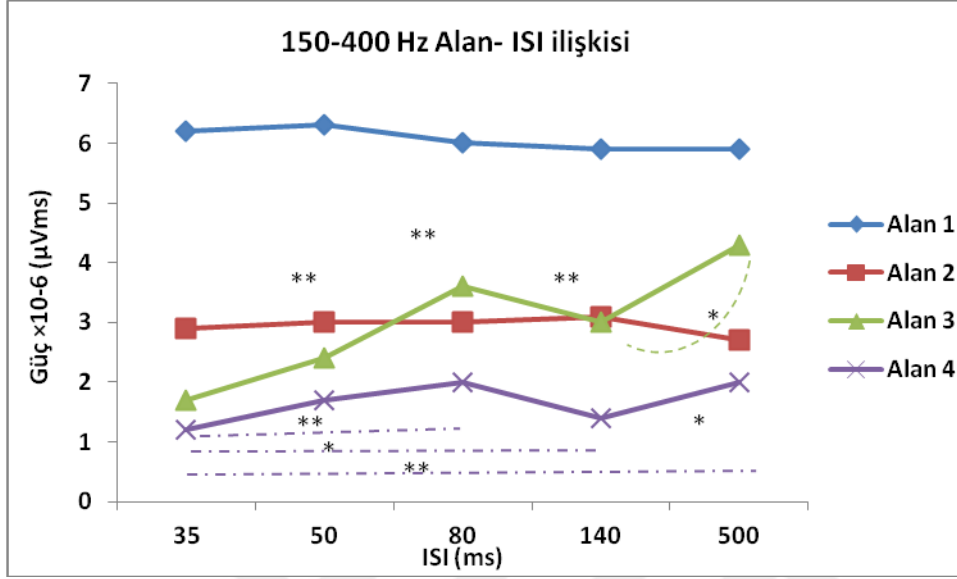
Şekil 4.7. ISI 'nin potansiyellerin alan güçleri ile ilişkisi. Birinci yanıtın talamokortikal (A1) ve kortikal (A2) alanlarında ISI' larda farklılık görülmezken, ikinci yanıtın talamo-kortikal alanında (A3) 35 ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında, 50 ms ile 80, 140 ve 500 ms arasında, 80 ile 500 ms arasında ve 140 ile 500 ms arasında anlamlı fark saptanırken, kortikotalamik alanda (A4) 35 ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında, 50 ile 80 ms arasında ve 80 ile 500 ms arasında alanlarda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. ISI: interstimulus interval, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $n=16$

ISI 'lara göre frekans analizinde 14-50 Hz A1 ve A2 alanında 80 ile 500 ms arasında alanda artış olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). A3 alanında ise 35 ile 50 ($p < 0.05$), 80 ve 500 ms ($p < 0.01$) arasında, 50 ms ile 500 ms ($p < 0.05$) arasında, 80 ile 140 ms arasında ve 140 ile 500 ms arasında artış yönünde anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.01$). A4 alanında da 35 ile 50, 80, 140 ve 500 ms arasında, 50 ile 500 ms ve 140 ile 500 ms arasında alanda artış şeklinde anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.01$). 51-150 Hz'de A1 ve A2 alanında anlamlı fark saptanmazken, A3 alanında 35 ile 80, 140 ve 500 ms arasında ($p < 0.01$), 50 ms ile 80 ($p < 0.05$) ve 500 ms ($p < 0.01$) arasında, 140 ile 500 ms ($p < 0.01$) arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark saptandı. A4 alanında 35 ile 80 ve 500 ms arasında, 50 ile 500 ms arasında, ve 140 ile 500 ms arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$) (Şekil 4.8).



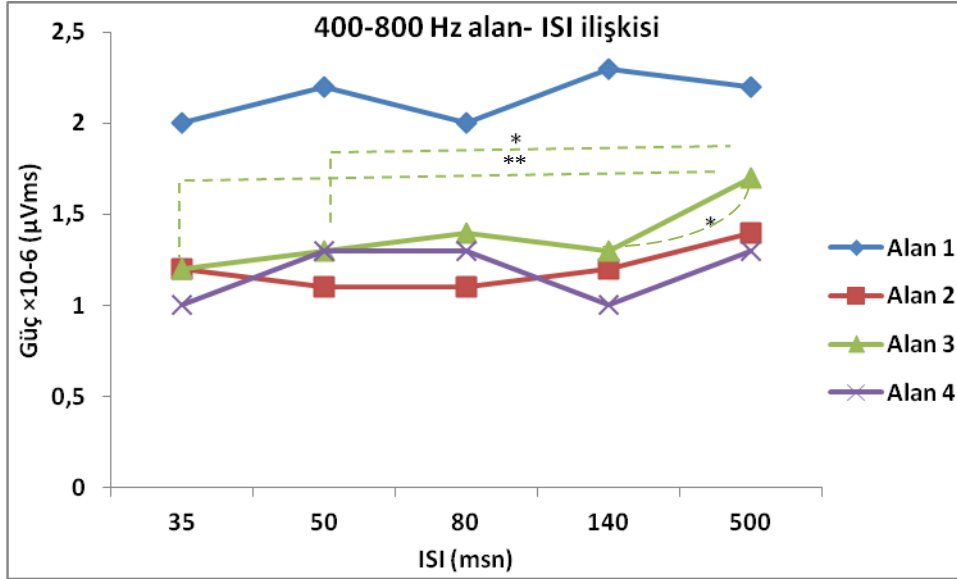
Şekil 4.8. ISI'nin 50-150 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi. A3 alanında 35 ile 80 , 140 ve 500 ms arasında, 50 ile 80 ve 500 ms arasında, 140 ile 500 ms arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. A4 alanında 35 ile 80 ve 500 ms arasında, 50 ile 500 ms 140 ile 500 ms arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. ISI: interstimulus interval, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, $n = 16$

150-400 Hz' de A1 ve A2 alanında anlamlı fark saptanmazken A3 alanında 35 ile 80 ve 500 ms arasında, 50 ile 500 ms arasında ($p < 0,01$), 140 ile 500 ms ($p < 0,05$) arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark saptandı. A4 alanında 35 ile 80 ($p < 0,01$) , 140 ($p < 0,05$) ve 500 ms ($p < 0,01$) arasında, 140 ile 500 ms arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Şekil 4.9).



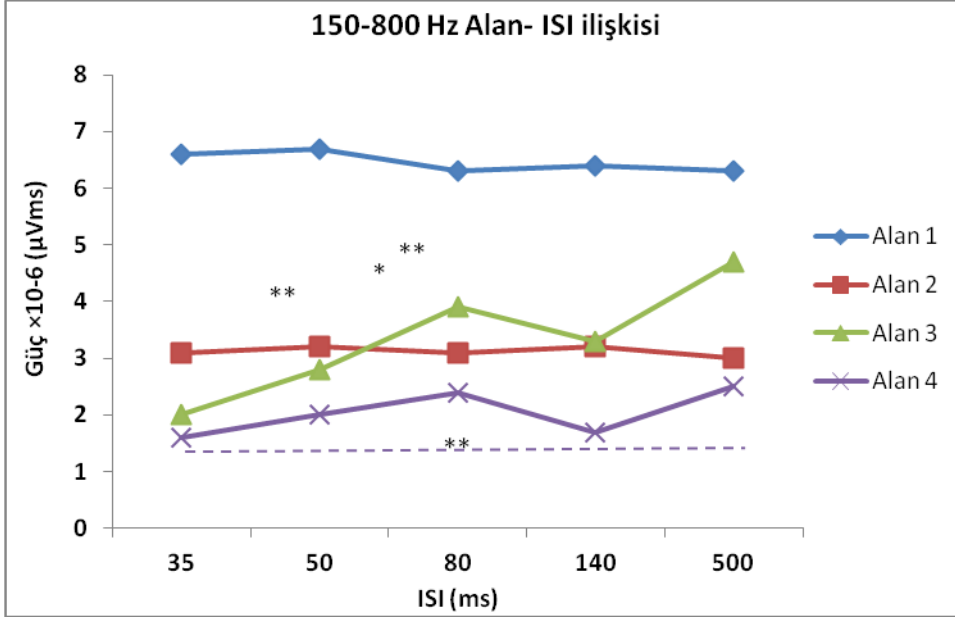
Şekil 4.9. ISI'nin 150-400 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi. A3 alanında 35 ile 80 ve 500 ms arasında, 50 ile 500 ms arasında, ve 140 ile 500 ms arasında, A4 alanında ise 35 ile 80 , 140 ve 500 ms arasında ve 140 ile 500 ms arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. ISI: interstimulus interval, *p<0,05, ** p<0,01, n=16

400-800 Hz A1,A2 ve A4 alanında anlamlı fark saptanmazken A3 alanında 35 ile 500 ms ($p<0,01$) arasında, 50 ile 500 ms ($p<0,05$) arasında, ve 140 ile 500 ms ($p<0,05$) arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark saptandı (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. ISI'nin 400-800 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi. A3 alanında 35 ile 500 ms arasında, 50 ms ile 500 ms arasında, ve 140 ile 500 ms arasında alanda artış şeklinde anlamlı fark bulundu. ISI: interstimulus interval, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $n=16$

150-800 Hz'de ise A1 ve A2 alanında anlamlı fark saptanmazken yine A3 alanında 35 ile 80 ($p < 0,01$) , 140 ($p < 0,05$) ve 500 ms ($p < 0,01$) arasında 50 ile 500 ms ($p < 0,01$) ve 140 ile 500 ms ($p < 0,05$) arasında ve A4 alanında ise 35 ile 500 ms ($p < 0,01$) arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark saptandı (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. ISI 'nin 150-800 Hz aralığında alan güçleri ile ilişkisi. A3 alanında 35 ile 80 , 140 ve 500 ms arasında, 50 ile 500 ms ve 140 ile 500 ms arasında ve A4 alanında 35 ile 500 ms arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. ISI: interstimulus interval, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $n = 16$

ISI'lara göre HFO analizinde ikinci yanıt / birinci yanıt toplam alan oranlarında 35 ve 140 ms de tüm HFO larda istatistiksel anlamlı iken 50 ve 80 ms' de 50-150 ve 150-400 Hz aralığında istatistiksel anlamlılık saptandı, 500 ms de ise istatistiksel anlamlılığa hiçbir HFO da rastlanmadı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. İkinci yanıt toplam alanı / Birinci yanıt toplam alanı oranının ISI ve frekans bantları ilişkisi.

ISI (ms)	Frekans Bandları				
	7-13 Hz ortalama	14-50 Hz ortalama	51-150 Hz ortalama	150-400 Hz ortalama	400-800 Hz ortalama
35	0,89	0,35**	0,27 **	0,33 **	0,75 *
50	1,41	0,77 **	0,43 **	0,43 **	1,08
80	0,87	0,91	0,59 **	0,63 **	1,18
140	0,92	0,74 **	0,51 **	0,56 **	0,80 **
500	0,83	0,93	0,85	0,87	1,20

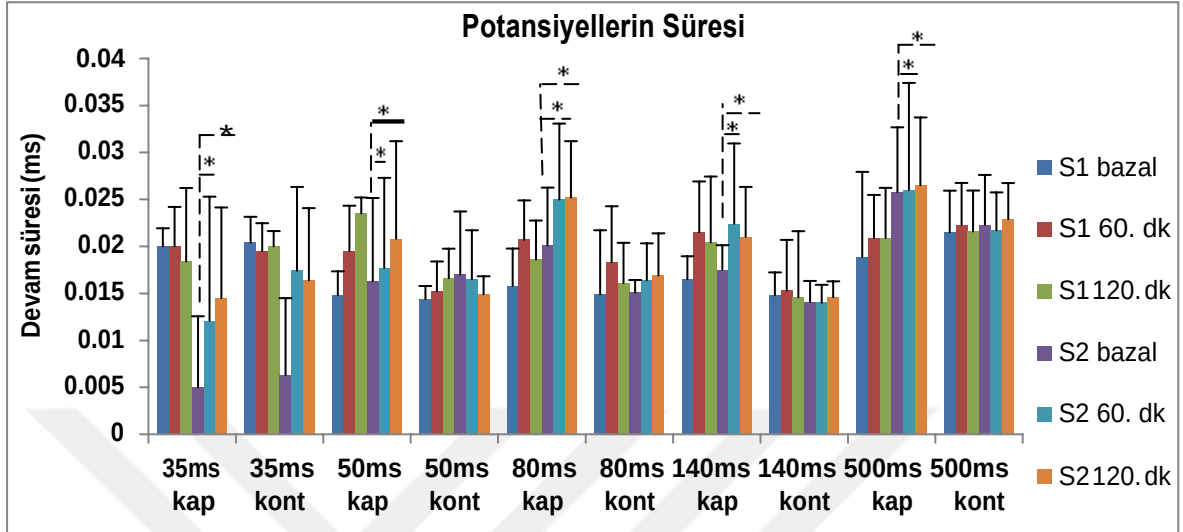
ISI: interstimulus interval, **p<0.01, *p<0.05

4.2. Kapsaisin Sonuçları

ISI ($F(140, 656) = 2,74, p < 0,01$), kapsaisin ($F(35, 161) = 28,7, p < 0,01$), zaman ($F(70,322) = 4,32, p < 0,01$), kapsaisin*zaman ($F(70, 324) = 1,35, p < 0,05$) değerleri üzerinde anlamlı bir faktör olarak bulundu. ISI* kapsaisin değerlendirmesinde kapsaisin S2 süresinde ($F(2,195) = 3,50, p < 0,01$) anlamlı derece arttırma yönünde etkili bulundu. Kapsaisin S1 amplitüdünde artış ($F(1, 195) = 35,18, p < 0,01$), S2/S1 oranında azalma ($F(1, 195) = 26,01, p < 0,01$), S2 süresinde artış ($F(1, 195) = 10,60, p < 0,01$), S1 latansında azalma ($F(1, 195) = 11,35, p < 0,01$), A1 alanında artış ($F(1, 195) = 37,15, p < 0,01$), 14-50 Hz'de A1 alanında artış ($F(1, 195) = 50,55, p < 0,01$) şeklinde anlamlı bir faktör olarak bulundu. Kapsaisin*zaman ilişkisi S1 amplitüdünde ($F(2, 195) = 4,60, p < 0,01$) artış şeklinde etkili bulundu.

4.2.1. Potansiyellerin süresi

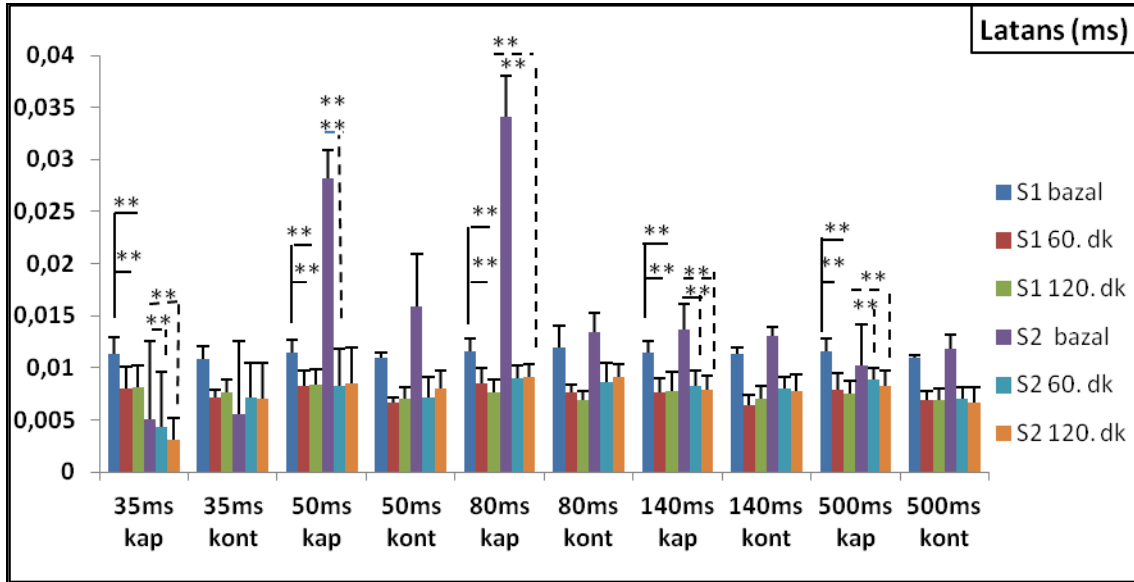
Kapsaisin alan grupta DMSO alan gruba göre S2 süresinde bazal ile 60. ve 120.dk arasında sürenin artması yönünde anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), S1 süresinde her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Potansiyel sürelerine kapsaisinin etkisi. Kapsaisin grubunda kontrol grubuna göre S2 süresinde bazal ile 60. ve 120. dk arasında sürenin artması yönünde anlamlı fark bulunurken, S1 süresinde her iki grup arasında farklılık bulunmadı. ISI: interstimulus interval, kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), * $p < 0,05$, kapsaisin $n=8$, kontrol $n=8$

4.2.2. Potansiyellerin latansı

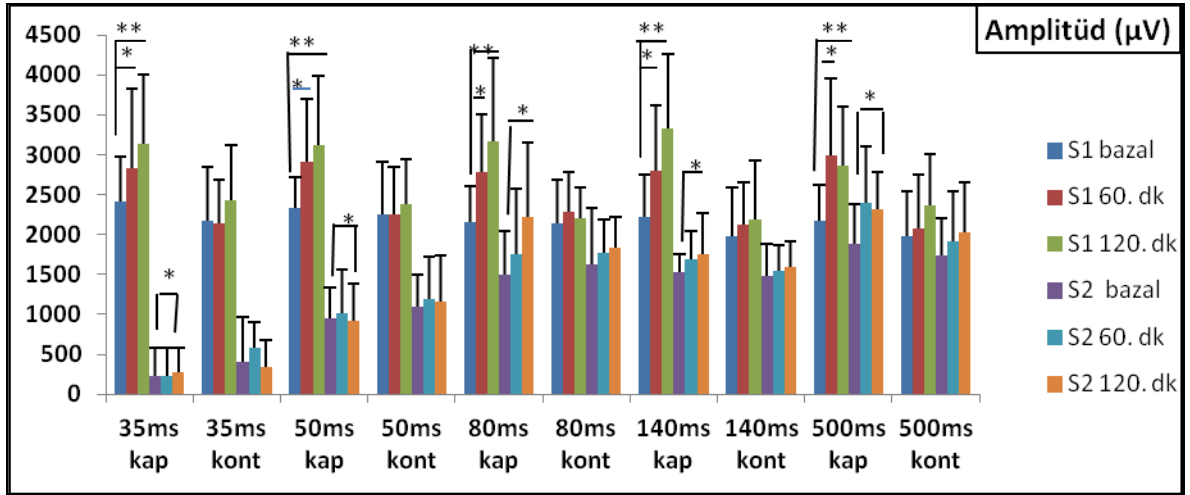
Kapsaisin ve DMSO alan gruplar karşılaştırıldığında ISI'dan bağımsız olarak kapsaisin alan grupta S1 latansında bazal ile 60. dk ve 120. dk ($p < 0,01$) arasında latansın kısalması şeklinde anlamlı fark bulundu. Benzer şekilde S2 latansında da kapsaisin alan grupta DMSO'ya göre bazal ile 60. dk ve 120. dk ($p < 0,01$) arasında latansın kısalması şeklinde anlamlı fark bulundu (Şekil 4.13).



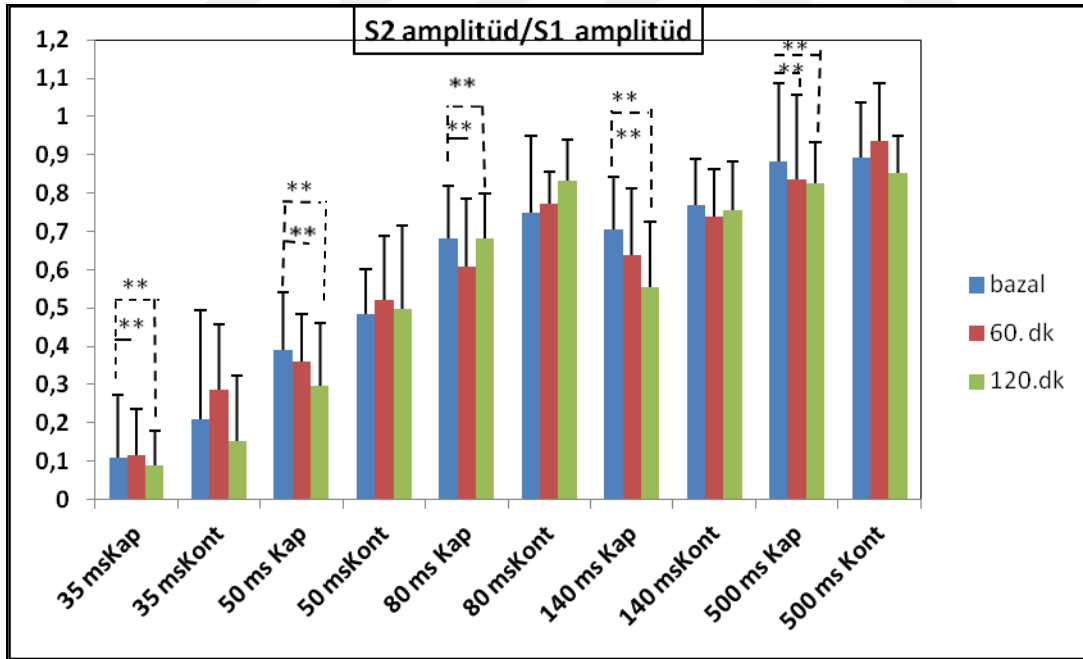
Şekil 4.13. Potansiyellerin latansına kapsaisinin etkisi. ISI'den bağımsız olarak kapsaisin alan grupta S1 ve S2 latansında bazal ile 60. ve 120. dk arasında latansın kısalması şeklinde anlamlı fark bulundu. ISI: interstimulus interval, kap: kapsaisin, Kont: Kontrol (DMSO), Kapsaisin n=8, Kontrol n=8, **p<0,01

4.2.3. Potansiyellerin amplitüdü

ISI'den bağımsız olarak kapsaisin verilen grupta DMSO alan grup ile karşılaştırıldığında S1 amplitüdünde bazal ile 60. dk ($p < 0,05$) ve 120. dk ($p < 0,01$) arasında, S2 amplitüdünde bazal ile 120. dk arasında amplitüdün artması şeklinde anlamlı farklılık bulundu. ($p < 0,05$). (Şekil 4.14). Ayrıca kapsaisin grubunda S2/S1 oranında bazal kayıtlara göre azalma şeklinde anlamlı farklılık saptandı (Şekil 4.15) ($p < 0,01$).



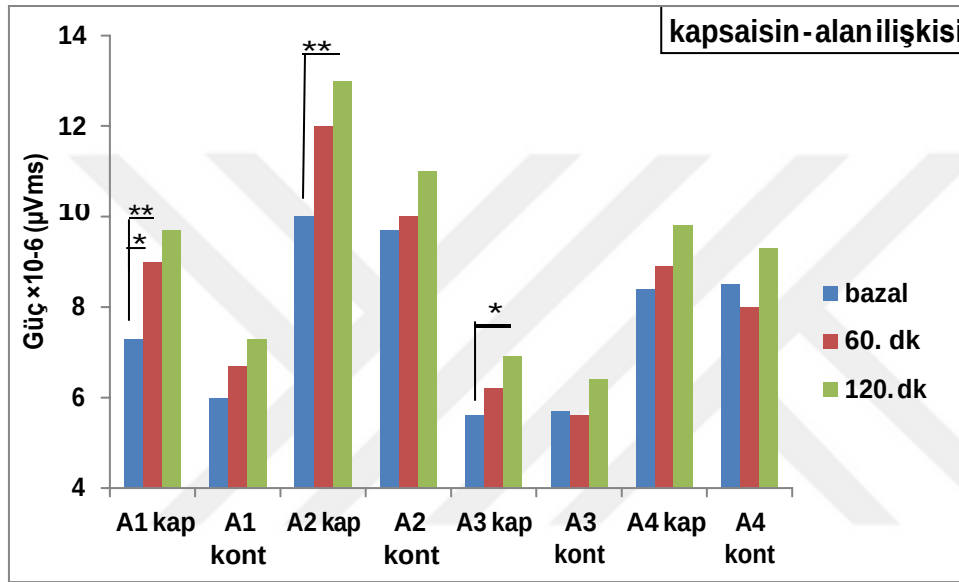
Şekil 4.14. Potansiyellerin amplitüdlerine kapsaisinin etkisi. Kapsaisin grubu kontrol grubuna göre S1 amplitüdünde bazal ile 60. ve 120. dk arasında, S2 amplitüdünde bazal ile 120. dk arasında amplitüdde anlamlı artış yaptığı bulundu. ISI: interstimulus interval, kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), kapsaisin n=8, kontrol n=8, *p<0,05, **p<0,01



Şekil 4.15. S2/S1 oranının kapsaisin - kontrol grubu karşılaştırması. Kapsaisin grubunda bazale göre 60. ve 120. dk değerlerinin her ISI düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı küçüldüğü bulundu ISI: interstimulus interval, kap: kapsaisin, kont: kontrol, kapsaisin n=8, kontrol n=8, **p<0,01

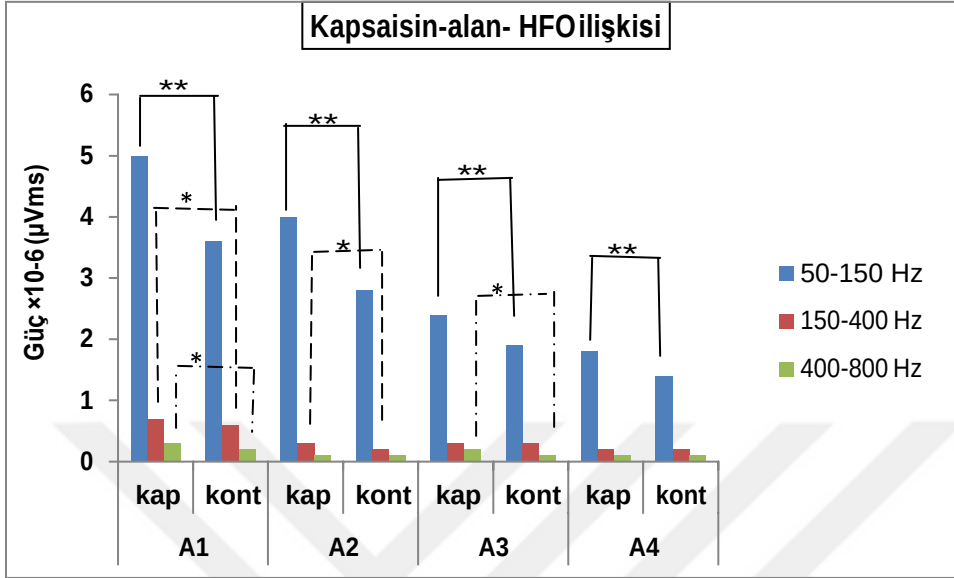
4.2.4. Potansiyellerin alanı

Kapsaisin verilen grupta A1 alanında bazal ile 60. dk ($p < 0,05$) ve 120. dk ($p < 0,01$) arasında alanda artış yönünde anlamlı fark bulunurken A2 ve A3 alanında da kapsaisin grubunda bazal ile 120. dk arasında alanda artış yönünde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 4.16).



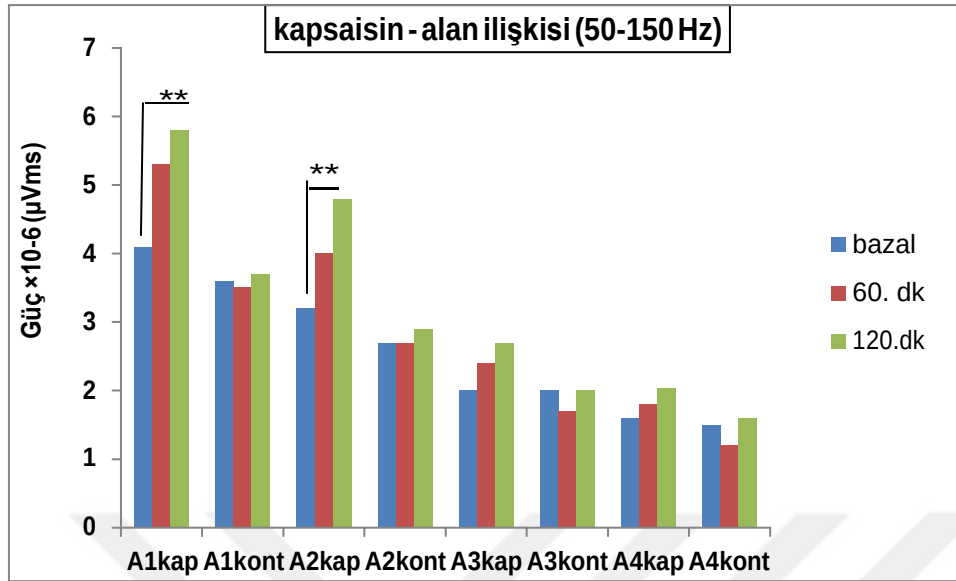
Şekil 4.16. Kapsaisin alan ilişkisi. Kapsaisin grubunda kontrol grubuna göre A1 alanında bazal ile 60. ve 120. dk' da, A2 ve A3 alanında bazal ile 120. dk arasında alanda artış yönünde anlamlı fark bulundu. kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), kapsaisin n=8, kontrol n=8, $p < 0,05$, $**p < 0,01$

HFO analizinde ise kapsaisin verilen grupta DMSO grubuna göre 7-14 Hz'de A1, A2 A3 ve A4 alanında artış yönünde anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,05$). 14-50 Hz'de A2, A3 ve A4 alanında ($p < 0,01$) artış şeklinde anlamlı farklılık bulundu. 50-150 Hz A1, A2, A3 ve A4 alanında ($p < 0,01$) artış şeklinde anlamlı farklılık bulundu. 150-400 Hz 'de A1 ve A2 alanında artış şeklinde anlamlı farklılık saptanırken ($p < 0,05$) A3 ve A4'te farklılık saptanmadı. 400-800 Hz' de A1 ve A3 alanında artış şeklinde anlamlı farklılık saptanırken A2 ve A4'te farklılık saptanmadı ($p < 0,05$) (Şekil 4.17). 150-800 Hz'de ise yalnızca A1 alanında artış şeklinde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,01$).

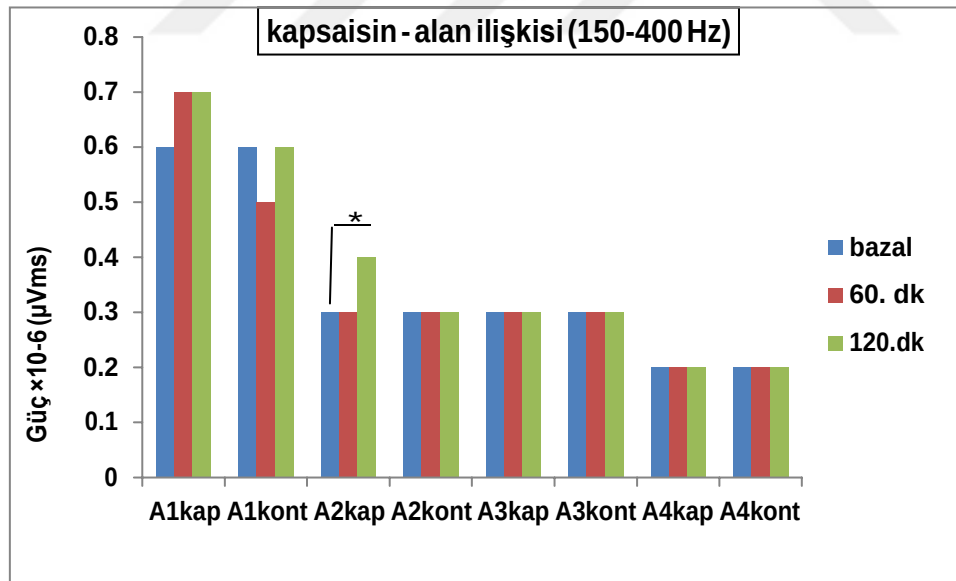


Şekil 4.17. Kapsaisin alan ve HFO ilişkisi. Kapsaisin grubunda kontrol grubuna göre 50-150 Hz'de A1, A2, A3 ve A4 alanında, 150-400 Hz 'de A1 ve A2 alanında, 400-800 Hz'de ise A1 ve A3 alanında artış şeklinde anlamlı fark bulundu. HFO: yüksek frekans osilasyonu, kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), kapsaisin n=8, kontrol n=8, *p<0,05, **p<0,01

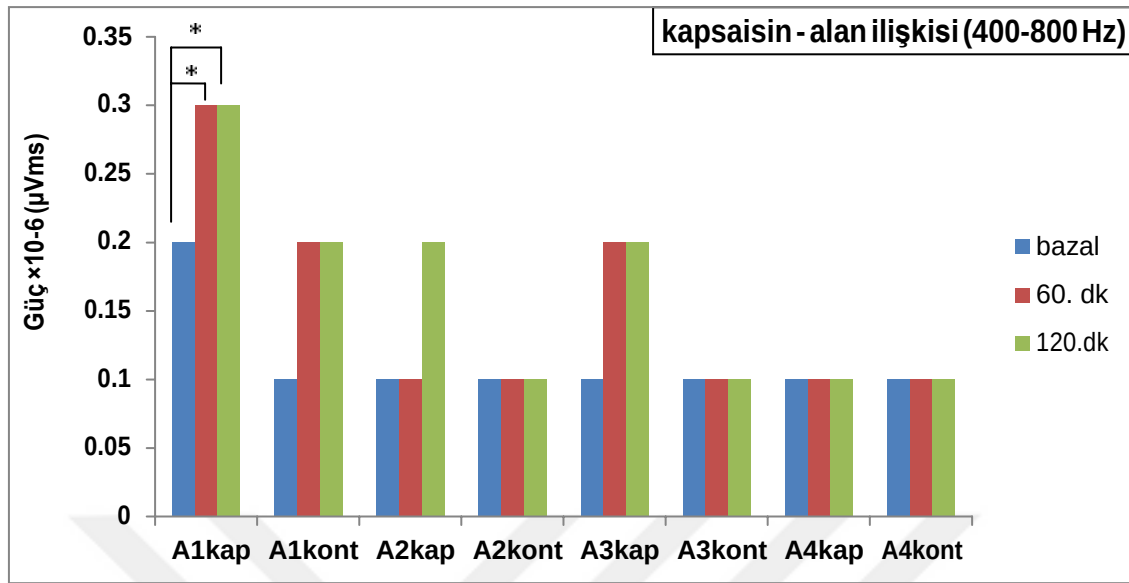
Alanların zamana göre değişiminde ise 14-50 Hz' de kapsaisin alan grupta A1 alanında bazal ile 60. dk ($p < 0,05$) ve 120. dk ($p < 0,01$), A2 alanında bazal ile 120. dk ($p < 0,05$) arasında alanda artma yönünde anlamlı fark bulundu. 50-150 Hz' de A1 ve A2 alanında bazal ile 120. dk arasında alanda artış yönünde anlamlı fark bulundu ($p < 0,01$) (Şekil 18). 150-400 Hz de ise kapsaisin grubunda A2 alanında bazal ile 120. dk arasında alanda artma yönünde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 19). 400-800Hz' de A1 alanında bazal ile 60. dk ve 120. dk arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 20). 150-800 Hz de ise kapsaisin grubunda A2 alanında bazal ile 120. dk arasında alanda artış yönünde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 4.18. 50-150 Hz aralığında kapsaisinin 60. ve 120. dakika alan değerlerine etkisi. Kapsaisin grubunda kontrol grubuna göre 50-150 Hz' de A1 ve A2 alanında bazal ile 120. dk arasında alanda artış yönünde anlamlı fark bulundu. kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), kapsaisin n=8, kontrol n=8, **p<0,01



Şekil 4.19. 150-400 Hz aralığında kapsaisinin 60. ve 120. dakika alan değerlerine etkisi. Kapsaisin grubunda kontrol grubuna göre 150-400 Hz' de A2 alanında bazal ile 120. dk arasında alanda artma yönünde anlamlı fark bulundu. kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), kapsaisin n=8, kontrol n=8, *p<0,05



Şekil 4.20. 400-800 Hz aralığında kapsaisin 60. ve 120. dakika alan değerlerine etkisi.

Kapsaisin grubunda kontrol grubuna göre 400-800 Hz' de A1 alanında bazal ile 60. ve 120. dk arasında alanda artma şeklinde anlamlı fark bulundu. kap: kapsaisin, kont: kontrol (DMSO), kapsaisin n=8, kontrol n=8, *p<0,05

İkinci yanıt/birinci yanıt kapsaisin/DMSO alan oranlarının HFO ilişkili analizinde 35 ms'de 150-400 Hz aralığında <1 (0.7) olacak şekilde istatistiksel anlamlı farklı bulundu (p<0.05). 140 ms'de ise 51-150 Hz'de oran <1 olacak şekilde (0.8) istatistiksel anlamlı bulundu (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. ikinci yanıt toplam alanı alanı (kapsaisin/ kontrol) / birinci yanıt toplam alanı (kapsaisin/ kontrol) oranının çeşitli ISI ve farklı frekans bantlarında 120. dakika sonuçları.

ISI (ms)	Frekans Bandları				
	7-13 Hz Hz ortalama	14-50 Hz ortalama	51-150 Hz ortalama	150-400 Hz ortalama	400-800 Hz ortalama
35	0,95	0,79	0,66	0,68 *	0,73
50	1,34	0,84	0,78	0,88	0,91
80	1,18	1,01	1,07	0,99	0,94
140	1,19	0,87	0,80 *	0,92	0,87
500	0,93	0,91	0,95	0,89	0,91

ISI: interstimulus interval, *p<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçanlarda median sinirin farklı interstimulus intervallerinde ikili uyarımıyla primer somatosensoriyel korteksten elde edilen duyuşal uyarılmış potansiyel yanıtlarının süre, latans, amplitüd, alan ve yüksek frekans osilasyonlarındaki değışikliklerini değerdendirdik. Ayrıca kapsaisin ile ağrı indükleyerek, ağrının kortekste somatosensoriyel yanıtları üzerine etkilerini analiz ettik. Bu çalışmada literatürden farklı olarak geniş ISI aralığında ve geniş HFO aralığında duyuşal kapılamayı değerdendirdik. Bu araştırmada, bozulmuş duyuşal kapılamamanın fizyolojisine yönelik hangi intervallerde duyuşal kapılamamanın oluşmaya başladığı ve devam ettiğı, bu süreçte yüksek frekans osilasyonlarının ve yanıtların fizyolojik değışimini izlemeyi amaçladık. Ayrıca bazal kayıtların farklı bir dış uyarana nasıl değıştiğini de gözlemleyerek hem duyuşal kapılama hem de yüksek frekans osilasyonlarının bu süreçteki etkisi ile talamokortikal yolakların katkısını araştırdık.

Duyuşal kapılama veya paired-pulse inhibisyon ikinci aynı uyarana karşı zayıflatılmış bir nöral tepkiye atıfta bulunur, otomatik bir kortikal inhibisyon işlevi olarak kabul edilmektedir. Gereksiz bilginin üst düzey kortikal merkezlerde olmamasına karşı koruyucu bir mekanizma görevi görmektedir (Boutros ve Belger, 1999). Uyarılma, yeni uyarılara maruz kalma ve seçici dikkat gibi çeşitli faktörlerden etkilenen hem algı hem de duyumdaki değışiklikler yoluyla farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. Fizyolojisi ve eşlik eden nöral dinamikler tam anlaşılamamıştır.

Talamik uyarım duyuşal kapılamada major rolü oynamaktadır ve nöropatik ağrı veya ağrılı uyaranda aktifleşip, inhibisyonu ile de nosiseptif cevapta değışikliklere yol açabilmektedir (Wang ve diğerdleri, 2007). Paired-pulse uyarımı somatosensoriyal kortikal inhibisyonu araştırmak için kullanılmakta olup somatosensoriyal kortikal inhibisyon, duyuşal kapılama, “paired-pulse” depresyon veya “pre-pulse” inhibisyon olarak da bilinmektedir (Cheng ve diğerdleri, 2016; Cheng ve diğerdleri, 2017).

Araştırmalarda ikili uyarıda, uyarılar arası süresi (ISI) kısaldıkça ikinci uyarıya bağlı yanıtın amplitüdünün küçüldüğü (özellikle 25-75 ms) gözlenmektedir. Bu yanıt özellikle pasif veya paralizi hayvanda görülürken bıyıklarıyla etrafı keşif yapan veya aktif olan hayvanda bu süre 25 ms ile kısıtlı kalmaktadır (Coppola ve diğerleri, 2007; Coppola ve diğerleri, 2010). Bizim bulgularımızda iki uyaran arasındaki süre uzadıkça ikinci yanıtın amplitüdünün birinci yanıtinkine yaklaştığının bulunması, sürenin ve amplitüdün ISI'ne paralel artması da bu çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda ISI'nin S2 amplitüdünde, S2/S1 oranında, S2 süre ve latansında belirgin bir artışa yol açtığını bulduk. Özellikle düşük ISI'ler yüksek ISI'lere göre kıyaslandığında bu durumun daha belirgin olduğu ve S2 amplitüdünün, S2/S1 oranının, S2 süresinin ISI ile korele olduğu gösterilmiştir.

Birinci yanıtın talamokortikal (A1) ve kortikal komponentinde (A2) ISI ile anlamlı bir ilişkinin var olmaması bunun yanında ikinci yanıtın talamokortikal komponentinde (A3) ve kortikal komponentinde (A4) ISI ile ilişkili bir artış olması ikinci yanıtın şekillenmesinde ISI'nin önemini ön plana çıkardı. A3 alanın ISI ile korele olması da talamokortikal yollarda ISI'nin etkisine işaret etmektedir. İkili uyarılarda S1'de herhangi bir değişiklik olmazken, S2'nin ISI değeri arttıkça amplitüdünün de arttığı bulundu. S2/S1 oranında da paralel olarak 500 ms'e yaklaştıkça oranın 1'e yaklaştığı gözlemlendi. Benzer şekilde S1'de ISI artışına paralel süre değişikliği bulunmazken, S2'de ISI artışına paralel olarak sürenin arttığının bulunması da ilk uyarı sonrası nöronal ateşlenmenin baskılanmasıyla paralellik göstermektedir.

Alan değerlendirmelerinde, anlamlı farkların bulunması ikinci yanıtın şekillenmesinde talamusun ve korteksin etkili olduğunu göstermektedir. ISI'ne bağlı olarak amplitüdlere arttıkça alanında da artışı görüldü. Çalışmamızda 50-400 Hz aralığında A1 ve A2 için fark saptanmazken, A3 ve A4 alanlarında ve 400-800 Hz'de yalnızca A3 alanında ISI'ne paralel artış olması, talamus ve korteksin ikinci yanıtın şekillenmesinde katkı sağladığını düşündürmektedir. Bu bulgular özellikle 400 Hz üzerinde talamokortikal yolların daha etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Önceki çalışmalarda, sağlıklı bireylerde median sinirin “paired-pulse” ile, 20–40 ms aralığında ikinci yanıtta anlamlı supresyon görülürken >100ms ISI’lerde supresyon olmadığı bulunmuştur (Hoshiyama ve Kakigi, 2001; Romani ve diğerleri, 1995). İkinci yanıtın bastırılması kısa süreli plastisite ile açıklanmıştır (Zucker ve Regehr, 2002). Ancak tüm bu çalışmalarda interstimulus intervalinde en fazla 100 ms’ye kadar çıkmıştır. Çalışmamızda, ikinci yanıt amplitüd artışının anlamlı olarak 80 ms’ye kadar devam ettiğini, 80-140 ms arasında değişiklik olmadığını, 140-500 ms arasında ise amplitüdlere anlamlı artış olduğunu gösterdik. 500. ms’de, ikinci yanıt üzerindeki baskılanmanın kalktığını bulduk. “Paired-pulse” depresyon nedeni olarak, düşük ISI’lerde birinci uyarı ile talamusun retiküler nükleusunun aktive olması ve bunun sonucunda salıverilen GABA ile VPM nöronlarının güçlü bir hiperpolarizasyonu sonucunda talamik röle nöronlarında inhibisyon olması ile açıklanmıştır (Lüthi ve McCormick 1998). “Paired-pulse” fasilatasyonda ise, 100-150 ms sonra ikinci uyarı ile, TRN üzerindeki kortikal inhibisyonun zayıflaması ve TRN ile indüklenen hiperpolarizasyonun azalmasına paralel olarak talamik projeksiyon nöronlarında depolarizasyon, ikinci yanıtın artmasına yol açmaktadır. Bu da kortekte ortaya çıkan yanıtın fasilatasyonuna yol açmaktadır (Castro-Alamancos ve Connors 1996b). Paired pulse ile ortaya çıkan değişikliklerin kesin mekanizması hala tartışmalıdır, ancak çalışmaların bir kısmı kortikal mekanizmaya işaret ederken, diğerleri ise talamik kökenli olduğunu öne sürmektedir.

Bizim çalışmamızda, birinci uyarılarda, latanslar ve süreler açısından bakıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bunun yanında 2. uyarılarda ise süre ve latansın ISI’ne paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular amplitüd artışına benzer olarak düşük ISI’lerde talamokortikal yolların, yüksek ISI’larda ise (>140 ms) kortikotalamik yolların ikinci dalga yanıtının şekillenmesinde etkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda, interstimulus intervalleri ile 50 Hz üzeri ve altındaki HFO'lar karşılaştırıldığında duyuşal kapılama açısından farklılık saptanmıştır. Yüksek frekanslı veya gama salınımları (>30 Hz), modaliteler arasında uyaran özelliklerinin işlenmesi için kritik öneme sahiptir ve nihayetinde intrakortikal inhibitör işlemeye ilişkin bilgi de sağlayabilir. Erken HFO'ların talamokortikal afferentler tarafından ve geç HFO'ların ise parietal bölgede 3b inhibitör internöronlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. HFO'nun erken bölümü, N20 gibi ilk kortikal yanıtın peak latansından önce ortaya çıkmakta muhtemelen talamokortikal liflerin aksiyon potansiyelinden oluşarak area 3b (ve area 1) ye yansıması sonucu ortaya çıkmaktadır. Geç HFO'lar ise N20 civarında başlamakta ve ikinci kortikal yanıt olan P30 yanıtın son yarısına kadar geçen sürede yer almaktadır (Gobbelé ve diğerleri, 2004). Benzer hayvan çalışmaları henüz yapılmamış olduğu için, çalışmamızda, Gobbelé ve arkadaşlarının alan ölçüm parameterelerini esas aldık. ISI'lere göre HFO analizinde S2/S1 oranlarında, 35 ve 140 ms de tüm HFO'larda oran istatistiksel anlamlı olarak 1'in altında iken, 50 ve 80 ms aralığında ise sadece 50-400 Hz aralığında anlamlılık saptandı. 500 ms de ise herhangi bir fark saptanmadı. Bu bulgu, HFO nun da ISI'ne bağılı olarak duyuşal yanıtların şekillenmesine katkı sağladığını düşündürmektedir. Duyuşal kapılamaya katkı sağlamayan ISI'lerde HFO'nun da etkisi gözlenmemektedir. Bu sonuçlar, düşük ISI'lerde talamokortikal yolağın etkili olduğunu, yüksek ISI'lerde talamusun korteks üzerindeki inhibisyonun azaldığını desteklemektedir. Ayrıca sonuçlarımız 500 ms'de duyuşal kapılamanın ve habitüasyonun olmadığını göstermektedir.

Yüksek frekans salınımlarının talamokortikal afferentlerin ve primer duyuşal kortekste (alan 3b) inhibitör internöronların fonksiyonel şekillenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir (Coppola ve diğerleri, 2005). HFO'nun erken bölümü, talamokortikal akson terminalinin aksiyon potansiyelini yansıtırken, geç bölümü muhtemelen intrakortikal GABAerjik inhibitör internöronların aktivitesini yansıtan, postsinaptik bir kortikal kökene sahip olduğu düşünülmektedir (Ikeda ve diğerleri 2002; Gobbele' ve diğerleri 2004). Hayvan çalışmalarında primer somatosensoriyal korteksteeki inhibitör internöronların yoğun monosinaptik talamik input aldığıının gösterilmiş olması da bu düşüncayı desteklemektedir (Sikand ve Premkumar, 2007).

Bizim çalışmamızda da gözlemlediğimiz, ikinci duyuşal yanıtın şekillenmesi ISI değęerlerine bağımlı gözükmeğtedir. Erken HFO değęişiklikleri, düşük interstimulus aralıklarında ikinci yanıtta talamusun korteks üzerindeki rolüne işaret etmeğtedir. Çalışmamızda, farklı ISI değęerlerinde, birinci yanıt latans, devam süresi ve amplitüdlerinde farklılık saptanmazken, ikinci yanıtın düşük ISI'lerde devam süresi, latans ve amplitüd üzerine daha etkili olması ancak artan ISI ile bu etkinin azalması da talamusun bu süreçlerde etkin olduğunu desteklemektedir.

Alan değęerlendirmesinde, birinci yanıtta tüm ISI'lerde anlamlı değęişiklik bulunmadı. A3'te, düşük ISI'lerde yüksek ISI'lere göre anlamlı artış görölmesi, talamusun düşük ISI'larda etkili olduğunu, A4 parçasının ise tüm ISI'lerde anlamlı olması kortikotalamik yolakların etkisini desteklemektedir. Alandaki değęişikliklerin amplitüd değęişiklikleri ile paralellik göstermesi de beklenen bir durumdur. Amplitüd artışı alan büyümesinde en önemli etken olup birinci yanıtlarda amplitüdlere artmaması, bunun yanında ikinci yanıtlarda artış olmasına paralel olarak alanın büyümesi de bunun göstergesidir. S2/S1 oranlarının HFO'ya göre alt analizinde, 500 ms dışında diğęer tüm ISI'larda HFO'larda istatiksels anlamlılık saptandı. Bu da, birinci yanıtın ikinci yanıt üzerindeki baskısının 500 ms'yeye kadar etkili olduğunu, 500 ms'de bu etkisinin ortadan kalktığını desteklemektedir. Dolayısıyla bu sonuçlar duyuşal kapılamanın ve HFO'nun ISI'ne bağılı olarak etki gösterdiğini desteklemektedir, ve literatürde bu konudaki ilk çalışmadır.

İnsanlarda kapsaisinin ısıya ve mekanik stimölasyona duyarlı C liflerinde impuls iletimini baskıladığı, iletim bloğunun kapsaisin uygulamasından hemen sonra başladığı ve 2 saatten uzun sürdüğü bildirilmiştir (Petsche ve diğęerleri, 1983). Bizim çalışmamızda da kapsaisin verilen grup ile kontrol grupları karşılaştırıldığında, S1 ve S2 amplitüdlerinin yaklaşık 2 saat boyunca yüksek kaldığı bulundu. Kapsaisin, S2 süresinde anlamlı derecede artış, ISI'nden bağımsız olarak S1 ve S2 amplitüdünde artış, S2/S1 oranında azalma, S1 latansında azalma, A1 alanında artış yaptı. Kapsaisinin bu etkileri, S1 ve S2'nin şekillenmesine benzer etki yaptığını göstermektedir.

İki uyaran arasındaki süre arttıkça yalnızca ikinci yanıtın süresinde artış yapması bunun dışında bir etki yapmaması da duyuşal kapılamaya ISI'nin belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Kapsaisin ile S2/S1 oranında azalma olması ağırlı uyaramda S1'de seçiciliğın ön plana çıktığını S2'de benzer yanıt olduğı için baskılandığını, bu değışikliğın paralel olarak kısa süreli habitüasyona da katkı sağladığını düşündürmektedir. Bazal kayıtlarda S2'nin şekillenmesinde ISI ön plana çıkarken, kapsaisin ISI'nden bağımsız olarak 2 yanıtta da artırmıştır.

Kapsaisin, 50-150 Hz'de tüm alanlarda, 150-400 Hz 'de A1 ve A2 alanlarında ve 400-800 Hz' de A1 ve A3 alanlarında belirgin artışa yol açmıştır. Bu sonuçlara göre 150 Hz' e kadar iki yanıtta da benzer etki yaptığı, 400-800 Hz'de her iki potansiyelin artmasında talamokortikal yollara daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Bazal kayıtlarda, 50-400 Hz'de A1 ve A2 alanında anlamlı fark saptanmamıştır. A3 ve A4'te ISI artışına paralel artış olduğı saptanmıştır. Kapsaisin ise ISI'nden bağımsız olarak her 2 yanıtın alanlarında artış yapmıştır. Bazal kayıtlarda, 400-800 Hz'de A1, A2 ve A4 alanlarında fark saptanmazken, A3 alanında ISI ile paralel olarak alanda artış olduğı görülmüştür. Kapsaisin verilince aynı Hz aralığında yalnızca A1 ve A3'te artış bulunması da talamokortikal yolların her iki yanıtta daha baskın olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla bazal durumda, duyuşal kapılamanın ISI'ne bağımlı etkisi varken, kapsaisin gibi ağırlı bir uyaran araya girdiğinde ISI'nden bağımsız olarak o uyaran ortadan kalkana kadar duyuşal kapılama ve habitüasyonun devam ettiğini bu sonuçlar desteklemektedir.

Geçici hızlı osilasyonların (400–600 Hz) kemirgenlerde spontan olarak uyku iğcikleri sırasında ve özellikle yüksek voltaj iğcikleri sırasında meydana geldiğı, yüksek voltaj iğciklerinin hem supragranüler hem de infragranüler nöronlarda güçlü depolarizasyon ve deşarjı içeren talamokortikal ritimler olduğı ortaya atılmıştır (Kandel ve Buzsáki, 1997). Hızlı osilasyon ağının fizyolojik mekanizmaları ve önemi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

Talamusun, neokortikal hızlı osilasyonları yönlendirmedeki kritik rolü, talamusun dışarıdan stimüle edilmesi ile hızlı osilasyonları indüklemesi ile gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada da anestezi uygulanmış sıçanlarda bıyık stimülasyonu ile somatosensoriyel kortekste yüksek frekanslı hızlı osilasyonların uyarılabileceği gösterilmiştir (Staba ve diğerleri, 2005). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, anestezi altında ön pati stimülasyonu ile somatosensoryel kortekste hem bazal hem de ağırlı uyararla yüksek frekanslı hızlı osilasyonların olduğu ve bu osilasyonların amplitüd artışı ile paralel olarak ortaya çıktığı saptanmıştır.

HFO ile S2/S1 alan oranlarının kapsaisin ve kontrol grupları karşılaştırılmasında, 35 ms'de 150-400 Hz aralığında <1 (0.7) istatistiksel anlamlı farklılık bulunurken, 140 ms'de 50-150 Hz'de oran <1 (0.8) farklılık bulunması kapsaisinin duyusal kapılamada ISI'nden bağımsız olarak etkisinin devam ettiğini ve daha çok ilk yanıtın algılanmasına katkı sağladığını düşündürmektedir. Bu etkinin daha çok 50-400 Hz aralığında olması da ağrının algılanmasında rolü olan gama osilasyonlarına etki yaptığını telkin etmektedir. Kapsaisin sonrası, ISI'nden bağımsız olarak 50-800 Hz aralığında kapılama oranı 35 ms'de 0,7 diğer ISI'lerde 0,8-1 arasında bulunmuştur. Bazal kayıtlarda ise 35 ms'de bu oran 50-800 Hz'de 0,3 olup ISI arttıkça bu oranında arttığı ve 500 ms'de bu oranın aynı frekans aralıklarında 1,2 olduğu ölçülmüştür. Bu sonuçlar, kapsaisinin, kapılama oranının ISI'nden ve HFO'dan bağımsız olarak etkili olduğunu göstermiştir. Bazal kayıtlarda ise düşük ISI'lerde HFO'ların kapılama oranına etkili olmadığı, bunun yanında ISI artışına paralel olarak kapılamanın artması ile HFO'ya da yansıdığını görmekteyiz.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Duyusal işleme sürecinde ardışır gelen uyarının farkedilmesi ve uygun yanıtın oluşturulması ilk uyarı ile arasında geçen süre ile ilişkilidir. İkili veya çoklu uyarımlarda periferik stimulus ile ortaya çıkan kortikal potansiyellerin büyüklüğü ISI aralığına bağı olduğu kabul edilmektedir. Mevcut durumda önemli girdinin seçilme süreci "duyusal kapılama" olarak tanımlanır. Birbirine çok yakın zaman aralıkları ile verilen 2 uyarıdan ikincinin geçişinin zor olacağı, fakat belli bir süre sonra kapılama durumunun interstimulus intervalin artması ile kapılanmanın azalacağı hipotezi ile sıçanlarda genel anestezi altında median sinirin farklı interstimulus intervallerinde ikili uyarımıyla primer somatosensoriyel korteksten duyusal uyarılmış bazal potansiyel değişiklikleri kaydedilerek çalışma tasarlandı. Bu çalışmadaki amaç literatürden farklı olarak belli birkaç ISI'da değil 35 ms gibi düşük ISI'dan başlayarak geniş ISI aralığındaki (35, 50, 80, 140 ve 500 ms) ISI'larda SEP'ten elde edilen değerleri analiz ederek duyusal kapılamanın farklı ISI'larda nasıl değiştiğini, yine literatürden farklı olarak eş zamanlı geniş HFO aralığı da (50-800 Hz'e kadar) çalışarak duyusal kapılamayı ayrıntılı araştırmaktır. Ayrıca ağırlı bir uyarı olan kapsaisinin yukardaki sistem üzerine etkilerinin incelenmesidir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar:

1. ISI'nın S2 amplitüdü, latansı, süresi ve S2/S1 oranında artış yönünde anlamlı etkisinin bulunması ile ikinci yanıtın şekillenmesinde ISI'nın önemi gösterilmiş oldu.
2. S2/S1 oranı 500 ms e yaklaştıkça oranın 1'e yaklaştığı gözlemlendi.
3. Alan açısından birinci yanıtta (S1) tüm ISI'lerde belirgin değişiklik görülmezken, ikinci yanıtın (S2) talamokortikal (A3 alanı) komponentinin 35 ms'de ve kortikal (A4 alanı) komponentinin 35, 50, 80 ve 140 ms ISI'lerde istatistiksel olarak anlamlı artması kortikotalamik yolların ISI'ya bağı etkisini göstermektedir.
4. S2 /S1 alan oranlarının 150-800 Hz HFO analizinde 500 ms dışındaki diğer ISI' llerde istatistiksel anlamlı olarak duyusal kapılama oranının <1 olduğu bulundu. 150-400 Hz' de A1 ve A2 alanında değişiklik saptanmadı ancak A3 alanında düşük ISI'lerde ve A4 alanında yüksek ISI'lerde alanda artma görüldü. Bu bulgular düşük ISI' lerde talamusun, yüksek ISI' lerde ise korteksin ikinci yanıtın şekillenmesinde etkili olabileceğine işaret etmektedir.

5. Kapsaisin ISI'dan bağımsız olarak S1 amplitüdünde artışa yol açarken S2 amplitüdünde belirgin değişiklik yapmadı. S1 ve S2 latansında kısalma, S2 süresinde de uzama saptandı.
6. S2/S1 oranında ISI'dan bağımsız olarak anlamlı azalma saptanması kapsaisinle duyusal kapılamamanın bozulduğuna işaret etmektedir.
7. Kapsaisinin 150-400 Hz' de ISI'nden bağımsız A1 ve A2 alanında anlamlı artış yaptı. A3 ve A4 alanında ise değişiklik yapmadı. Bu sonuç kapsaisin gibi ağırlı bir uyararla kapılamada talamus ve korteksin ilk uyarıda etkili olduğunu göstermiş oldu. Bazal kayıtlarda ise aynı frekans aralığında A3 ve A4 te anlamlı farklılık olması bazalde ISI'nin ikinci yanıtın şekillenmesinde önemini ortaya koymuştur. Sonuçlar bazalde yüksek frekans salınımlarında ikinci yanıtı yoğunlaştığını gösterirken, kapsaisin ağrı uyarısında talamus ve korteksin ilk uyarana odaklanmasına yol açtığına ve seçiciliğin 150 Hz den itibaren başlayabildiğine işaret etmektedir.
8. Kapsaisinin S2/S1 alan oranını bazale göre sadece 35 ms de 150-400 Hz de ve 140 ms de 50-150 Hz' de istatistiksel anlamlı değiştirdiği saptandı. Bu bulgu ağırlı uyarının yüksek frekans salınımlarını özellikle belli ISI'larda değiştirdiğini gösterdi.
9. Bazal fizyolojik kayıtlar duyusal kapılamamanın 500 ms ye kadar devam ettiğini, bu parametrenin ISI'ne bağımlı olduğunu gösterdi. Kapsaisinin ise ağrı devam ettiği sürece (2 saat), ISI'dan bağımsız olarak kapılamaya etkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılığı ağrının etkisinin anestezi altında incelenmesidir. Ancak uyanık deney hayvanında ön patiden uyarı verip korteksten intrakortikal kayıt alınması zorluk teşkil edebilmektedir. Çok farklı ISI değerlerinde kortikal potansiyel kayıtların yüksek ortalama alınmasının getirdiği deney süresinde uzama nedeniyle uyanık hayvanlarda deney yapılamadı. Çalışmanın avantajı farklı ISI değerlerinde eş zamanlı kortikal kayıtların ve geniş HFO frekans kayıtlarının alınması ile patofizyolojik değişikliklerin gözlemlenebilmesiydi. Ağrı sırasında ortaya çıkan duyusal işleme problemleri ve bilişsel bozuklukların mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik önemli katkıda bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Abbruzzese, G. and Berardelli, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Movement Disorder*, 18(3), 231-240.
- Anand, P., and Bley, K. (2011). Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British Journal of Anaesthesia*, 107(4), 490–502.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., and Zubieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9(4), 463–484.
- Bak, N., Glenthøj B. Y., Rostrup, Egill., Larsson, H. B., and Oranje, Bob. (2011). Source localization of sensory gating: A combined EEG and fMRI study in healthy volunteers. *NeuroImage*, 54(4), 2711–2718.
- Baker, S.N., Curio, G., and Lemon, R.N. (2003). EEG oscillations at 600 Hz are macroscopic markers for cortical spike bursts. *The Journal of Physiology*, 550 (Pt 2), 529-534.
- Barth, D. S. (2003). Submillisecond Synchronization of Fast Electrical Oscillations in Neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 23(6), 2502–2510.
- Basbaum, A.I., and Jessell, T. (2000). The perception of pain. In E.R. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell, (Eds.), *Principles of Neuroscience*. New York: Appleton and Lange, pp. 472–491.
- Baumann, T.K., Simone, D.A., Shain, C.N., and LaMotte, R.H. (1991). Neurogenic hyperalgesia: The search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Journal of Neurophysiology*, 66(1), 212–227.
- Buzsáki, G., Horváth, Z., Urioste, R., Hetke, J., and Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256(5059), 1025-1027.
- Bolay, H., and Moskowitz, M.A. (2002). Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*, 59(5 Suppl 2), 2-7.
- Boran, H.E., Cengiz, B., and Bolay H. (2016). Somatosensory temporal discrimination is prolonged during migraine attacks. *Headache*, 56(1), 104-12.
- Boutros, N.N., Trautner, P., Korzyukov, O., Grunwald, T., Burroughs, S., Elger, C.E., Kurthen, M., and Rosburg, T. (2006). Mid-latency auditory evoked responses and sensory gating in focal epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 18(3), 409–416.

- Carsten, M.K., Nenadic, I., Hasler, C., Brodoehl, S., Witte, O. W. (2011). Habituation within the somatosensory processing hierarchy. *Behavioural Brain Research*, 225 (2), 432-436.
- Căruntu, C., Negrei, C., Ghiță, M. A., Căruntu, A., Bădăraș, A. I., Buraga, I., Boda, D., Albu, A., and Brănișteanu, D. (2015). Capsaicin, a hot topic in skin pharmacology and physiology. *Farmacia*, 63(4), 487-491.
- Cheng, C.H., Chan, P.Y., Niddam, D.M., Tsai, S.Y., Hsu, S.C., and Liu, C.Y. (2016). Sensory gating, inhibition control and gamma oscillations in the human somatosensory cortex. *Scientific Reports*, 4 (6), 20437.
- Cheng, C.H., Tsai, S.Y., Liu CY, and Niddam, D.M. (2017). Automatic inhibitory function in the human somatosensory and motor cortices: An MEG-MRS study. *Scientific Reports*, 7 (1), 4234.
- Coppola, G., Pierelli, F., and Schoenen, J. (2007). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427-1439.
- Coppola, G., Currà, A., Lorenzo, D., Cherub., Parisi, V., Gorini, M., Sava, S. L., Schoenen, J., and Pierelli, F. (2010). Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurology*, 10, 126.
- Coppola, G., Vandenheede, M., Clemente, L. D., Ambrosini, A., Fumal, A., Pasqua, V. D., and Schoenen, J. (2005). Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, 128(Pt 1), 98-103.
- Cromwell, H.C., Mears, R. P., Wan, Li., and Boutros, N.N. (2008). Sensory gating: a translational effort from basic to clinical science. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(2), 69-72.
- Crone, N.E., Korzeniewska, A., Franaszczuk, and P.J. (2011). Cortical γ responses: searching high and low. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 9-15.
- Dickenson, A., Ashwood, N., Sullivan, A. F., James, I., and Dray, A. (1990). Antinociception produced by capsaicin: spinal or peripheral mechanism? *European Journal Pharmacology*, 187(2), 225-233.

- Freedman, R., Adler, L. E., Gerhardt, G. A., Waldo, M., Baker, N., Rose, G. M., Drebing, C., Nagamoto, H., Bickford-Wimer, P., and Franks, R. (1987). Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 669-678.
- Gamse, R., Petsche, U., Lembeck, F., and Jancso, G. (1982). Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmic transport of substance P and somatostatin. *Brain Reserach*, 239(2), 447-462.
- Ghisolfi, E. S., Margis, R., Becker, J., Zanardo, A. P., Strimutzer, I. M., and Lara, D. R. (2004). Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *International journal of Psychophysiology*, 51(3), 209-214.
- Gobbelé, R., Waberski, T.D., Simon, H., Peters, E., Klostermann, F., Curio, G., and Buchner, H. (2004). Different origins of low- and high-frequency components (600 Hz) of human somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115 (4), 927-937.
- Gray, C.M., and Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(5), 1698-702.
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., and Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biology*, 5(5), e133.
- Heinrichs, R.W. (2004). Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28 (4), 379-394.
- Henrich, F., Magerl, W., Klein, T., Greffrath, W., and Treede, R.D. (2015). Capsaicin-sensitive C- and A-fibre nociceptors control long-term potentiation-like pain amplification in humans. *Brain*, 138(9), 2505-2520.
- Hoshiyama, M., and Kakigi, R. (2001). Two evoked responses with different recovery functions in the primary somatosensory cortex in humans. *Clinical Neurophysiology*, 112 (7), 1334-1342.
- Hwang, Kai., Bertolero, M. A., Liu, W. B., and D'Esposito, M. (2017). The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks. *The Journal of Neuroscience*, 37(23), 5594-5607.
- Ikeda, H., Leyba, L., Bartolo, A., Wang, Y., and Okada, Y.C. (2002). Synchronized spikes of thalamocortical axonal terminals and cortical neurons are detectable outside the pig brain with MEG. *Journal of Neurophysiology*, 87 (1), 626-630.
- Jessen, F., Kucharski, C., Fries, T., Papassotiropoulos, A., Hoenig, K., Maier, W., and Heun, R. (2001). Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1319-1321.
- Jones, M.V., and Westbrook, G.L. (1995). Desensitized states prolong GABAA channel responses to brief agonist pulses. *Neuron*, 15(1), 181-191.

- Kandel, A., and Buzsáki, G. (1997). Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat. *The Journal of Neuroscience*, 17(17), 6783-6797.
- Katz, J., and Melzack, R. (1999). *Measurement of Pain*. Philadelphia: WB Saunders, 231-252.
- Kim, D., Park, D., Choi, S., Lee, S., Sun, M., Kim, C., and Shin, H. S. (2003). Thalamic control of visceral nociception mediated by T-type Ca^{2+} channels. *Science*, 302 (5642), 117-119.
- Knott, J. R., and Irwin, D. A. (1973). Anxiety, stress and the contingent negative variation. *Archives of General Psychiatry* 29(4), 538-541.
- Lacruz, F., Artieda, J., Pastor, M. A., and Obeso, J.A. (1991). The anatomical basis of somesthetic temporal discrimination in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(12), 1077-1081.
- LaGasse, A. B., Manning, R.C. B., Crasta, J.E., Gavin, W. J., and Davies, P. L. (2019). Assessing the Impact of Music Therapy on Sensory Gating and Attention in Children With Autism: A Pilot and Feasibility Study. *Journal of Music Therapy*, 56(3), 287-314.
- Maihofner, C., and Heskamp, M.L. (2013). Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Current Medical Reserach Opinion*, 29(6), 673-683.
- Matsumoto, A., Brinkmann, B. H., Matthew, S. S., Matsumoto, J., Kucewicz, M. T., Marsh, W. R., Meyer, F., and Worrell, Gregory. (2013). Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *Journal of Neurophysiology*, 110(8), 1958-1964.
- McCarren, M., and Alger, B.E. (1985). Use-dependent depression of IPSPs in rat hippocampal pyramidal cells in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 53(2), 557-571.
- McDiarmid, T.A., Bernardos, A. C., and Rankin, C.H. (2017). Habituation is altered in neuropsychiatric disorders—A comprehensive review with recommendations for experimental design and analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 286-305.
- Nakano, S., Hashimoto, I. (1999). The later part of high-frequency oscillations in human somatosensory evoked potentials is enhanced in aged subjects. *Neuroscience Letters*, 276(2),83-86.
- Olincy, A., Harris, J. G., Johnson, L. L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G. O., Leonard, S., Stevens, K. E., Stevens, J. O., Martin, L., Adler, L. E., Soti, F., Kem, W. R., and Freedman, R. (2006). Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 63 (6), 630-638.

- O'Neill, J., Brock, C., Olesen, A. E., Andresen, T., Nilsson, M., and Dickenson, A. H. (2012). Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacological Reviews*, 64(4), 939-971.
- Ozaki, I., Hashimoto, I.(2011). Exploring the physiology and function of high-frequency oscillations (HFOs) from the somatosensory cortex. *Clinical Neurophysiology*, 122 (2011), 1908–1923 .
- Pastor, M.A., Day, B.L., Macaluso, E., Friston, K.J., and Frackowiak, R. S. J. (2004). The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *Journal of Neuroscience*, 24(10), 2585-2591.
- Paxinos, G. and Watson, C. (1998). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (Altinci Baskı). San Diego: Academic Press, 179-180.
- Petsche, U., Fleischer, E., Lembeck, and F., Handwerker, H.O. (1983). The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres. *Brain Reserach*, 265(2), 233–240.
- Pinsker, H., Kuppermann, I., Catellucci, V., Kandel E. (1970). Habituation and dishabituation of the gill withdrawal reflex in Aplysia. *Science*, 167, 1740-1742.
- Rankin, C.H., Abrams, T., Barry, R.J., Bhatnagar, S., Clayton, D.F., Colombo, J., Coppola, G., Geyer, M.A., Glanzman, D.L., Marsland, S., McSweeney, F.K., Wilson, D.A., Wu, Chun-Fang, Thompson, R.F .(2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2),135-138.
- Ringkamp, M., Peng, Y.B., Wu, G., Hartke, T.V., Campbell, J.N., and Meyer, R.A. (2001). Capsaicin responses in heat-sensitive and heat-insensitive A-fiber nociceptors. *Journal of Neuroscience*, 21(12), 4460–4468.
- Rocchi, L., Erro, R., Antelmi, E., Berardelli, A., Tinazzi, M., Liguori, R., Bhatia, K., and Rothwell, J. (2017). High frequency somatosensory stimulation increases sensorimotor inhibition and leads to perceptual improvement in healthy subjects. *Clinical Neurophysiology*, 128 (6), 1015-1025.
- Romani, A.B.R., Versino, M., Callieco, R., Calabrese, G., Cosi, V. (1995). Recovery functions of early cortical median nerve SSEP components: normative data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96 (5), 475–478.
- Schmelz, M., Schmid, R., Handwerker, H.O., and Torebjork, H.E. (2000). Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain* , 123(3), 560–571.
- Schoenen, J., Wang, W., Albert, A., Delwaide, P.J.(1995). Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal Of Neurology*, 2 (2), 115-122.

- Schulz, E., Tiemann, L., Schuster, T., Gross, J., and Ploner, M. (2011). Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. 21(10), *Cerebral Cortex*, 2408-2414.
- Sikand, P., and Premkumar, L. (2007). Potentiation of glutamatergic synaptic transmission by protein kinase C-mediated sensitization of TRPV1 at the first sensory synapse. *The Journal of Physiology*, 581 (Pt 2), 631–647.
- Simone, D. A., Nolano, M., Johnson, T., Wendelschafer-Crabb, G., and Kennedy, W.R. (1998). Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: Correlation with sensory function. *The Journal of Neuroscience*, 18(21), 8947-8959.
- Staba, R.J., Ard, T.D., Benison, A.M., and Barth, D.S.(2005). Intracortical pathways mediate nonlinear fast oscillation (>200 Hz) interactions within rat barrel cortex. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2934-2939.
- Stude, P., Lenz, M., Hoffken, O., Tegenthoff, M., and Dinse, H. (2016). A single dose of lorazepam reduces paired-pulse suppression of median nerve evoked somatosensory evoked potentials. *The European Journal of Neuroscience*, 43 (9), 1156–1160.
- Telenczuk, B., Baker, S.N., Herz, A.V., and Curio, G. (2011). High-frequency EEG covaries with spike burst patterns detected in cortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 105(6), 2951-2959.
- Uc, E. Y., Skinner, R. D., Rodnitzky, R. L., and Garcia-Rill, E. (2003). The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *Journal of the neurological sciences*, 212(1–2), 1–5.
- Vuralli, D., Boran, H. E., Cengiz, B., Coskun, O., and Bolay, H. (2016). Chronic Migraine Is Associated With Sustained Elevation of Somatosensory Temporal Discrimination Thresholds. *Headache*, 56(9), 1439-1447.
- Wang, J. Y., Chang, J.Y., Woodward, D.J., Baccalá, L. A., Han, J. S., and L, F. (2007). Corticofugal influences on thalamic neurons during nociceptive transmission in awake rats. *Synapse*, 61(5), 335-342.
- Wilcox, K.S., and Dichter, M.A. (1994). Paired pulse depression in cultured hippocampal neurons is due to a presynaptic mechanism independent of GABAB autoreceptor activation. *Journal of Neuroscience*, 14(3 Pt 2), 1775-1788.
- Xu, J.Y., Yang, B., and Sastry, B.R. (2009.) The involvement of GABA-C receptors in paired-pulse depression of inhibitory postsynaptic currents in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Experimental Neurology*, 216, 243– 246.
- Yang, F., , Xian, X., Cheng, W., Yang, W., Yu, P., Song, Z., Yarov-Yarovoy, V., and Zheng, J.(2015). Structural mechanism underlying capsaicin binding and activation of the TRPV1 ion channel. *Nature Chemical Biology*, 11(7), 518–524.

Ziemann, U., Rothwell, J. C., and Ridding, M.C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 496 (Pt 3) (Pt 3), 873–881.

Zucker, R.S., Regehr, W.G. (2002). Short term synaptic plasticity. *Annual Review of Physiology*, 64, 355–405.







EKLER

EK-1. Etik kurul onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/08/2018-E.109339	
	
T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı	
	
Sayı : 66332047-604.01.02- Konu : Değerlendirme ve Onay	
Sayın Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi	
Araştırmacı grubu Hayrunnisa BOLAY BELEN, Nermin TEPE, Ergin DİLEKÖZ'den oluşan G.Ü.ET-18.042 kod numaralı ve " <i>İkili Somatosensoriyel Uyanlarda İnterstimulus İnterval Değişiminin Kortikal Potansiyellere Etkisi</i> " başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.	
Bilgilerinizi rica ederim.	
It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-18.042 and entitled " <i>Effect of interstimulus interval change on cortical potentials in dual somatosensory stimuli</i> " is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.	
With my best regards.	
e-imzalıdır Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ Kurul Başkanı	

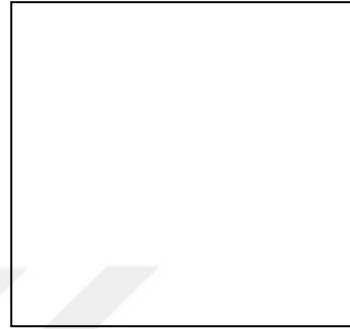
EK-1 (devam) Etik kurul onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ	
TOPLANTI TARİHİ : 08.06.2018	TOPLANTI SAYISI : 06
ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL	
Doç.Dr.Emre BARIŞ	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TEPE Nermin
Uyruğu : T.C.



Eğitim Derece

Bilim Doktorası

Tıpta Uzmanlık

Yüksek Lisans

Lise

Eğitim Birimi

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Enstitüsü Nörobilim AD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji AD

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Rauf Denктаş Lisesi

Mezuniyet tarihi

Devam ediyor

2012

2003

1995

İş Deneyimi

Yıl

Devam ediyor

2012-2014

2006-2012

2005-2006

2004-2005

Yer Görev

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim

ve Araştırma hastanesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Çorum Oğuzlar Devlet Hastanesi

Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları AD

Dr. Araş. Gör.

Uzman Doktor

Araş. Gör. Dr.

Pratisyen Doktor

Araş. Gör. Dr.

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Tepe, N., & Tertemiz, O. (2021). Medication overuse headache: The effectivity of iv lidocaine - magnesium. *Idegyogy Szemle*, 74(9-10), 323-328.

Tepe, N., & Tertemiz, O. (2020). Comparison of greater occipital nerve and greater occipital nerve + supraorbital nerve block effect in chronic medication overuse headache. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(3),1065-1070.

Tepe, N., & Gülcen, B. (2020). The Role Of Crp / Albumin Ratio In The Carpal Tunnel Syndrome. *Balıkesir Medical Journal*, 4(3), 19-23.

Karaca, O., Buyukmert, A., Tepe, N., Ozcan, E., & Kus, I. (2020). Volume estimation of brain ventricles using Cavalieri's principle and Atlas-based methods in Alzheimer disease: Consistency between methods. *Journal of Clinical Neuroscience*, 78, 333-338.

Filiz, A., Tepe, N., Eftekhari, S., Boran, H.E., Dilekoz, E., Edvinsson, L., & Bolay, H. (2019). CGRP receptor antagonist MK-8825 attenuates cortical spreading depression induced pain behavior. *Cephalalgia*, 39, 354-365.

Çelik, U.,Y, N., Koç, E.R., Tepe, N., Güllüoğlu, H., & Ertas, M. (2016). Migraine, Tension-Type and Cluster-Type of Headaches Classificationby Using Immunos Algorithms. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 6, 1173.

Çiçekli, Ö., Bingöl, İ., Tepe, N., Akgül, T., Çiçekli, E., Atbinici, H., & Arslan, A.K.

(2015). Neuromuscular Functional Changes of the Quadriceps after ACL Reconstruction. *West Indian Med Journal*, 69(4), 196-200.

Çelik, U.,Yurtay, N., Koç, E.R.,Tepe, N.,Güllüoğlu, H., & Ertaş, M. (2015). Diagnostic Accuracy Comparison of Artificial Immune Algorithms for Primary Headache. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015, 1-8.

Tepe, N., Filiz, A., Dileköz, E., Akçalı, D.T., Sara, M.Y., Andrew, C., & Bolay, H. (2015). The thalamic reticular nucleus is activated by cortical spreading depression in freely moving rats: prevention by acute valproate administration. *European Journal of Neuroscience* , 41(1), 120-128.

Ünsal, Y., Gücüyener, K., Erin, D.M., Yazar, Z., Gürkas, E., Serdaroğlu, A., Tepe, N. & Demir, E. (2012). Reduced retinal nerve fiber layer thickness and macular volume in pediatric multiple sclerosis. *Journal of Child Neurology*, 27(12), 1517-1523.





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

