



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OKSİPİTAL KORTEKS UYARILABİLİRLİĞİNİN TRANSKRANİYAL
MANYETİK UYARIM İLE MODULASYONU**

Dr. Khayala AGHAMIRZAYEVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OKSİPİTAL KORTEKS UYARILABİLİRLİĞİNİN TRANSKRANİYAL
MANYETİK UYARIM İLE MODULASYONU**

Dr. Khayala AGHAMIRZAYEVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Doç. Dr. F. Gökçem YILDIZ SARIKAYA

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Tüm tez süresi ve asistanlık eğitiminde bir nörolog, elektrofizyolog olarak her zaman idolüm olan, sadece hocam olarak değil her konuda her zaman desteğini aldığım, hedef kadar gidilen yolun da önemli olduğunu öğreten ve bu tez çalışmasını eğlenceli bir hale getiren ve bana benden çok güvenen Doç. Dr. Gökçem Yıldız Sarıkaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bildikleri ve yaptıklarıyla beraber mütevazı duruşuyla etrafındaki kişilere de ilmi sevdiren Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin'e teşekkürler ederim. Her zaman araştırma görevlileri olan bizlerin eğitimine önem veren ve süreçte iyi birer doktor olmamız için gerekli sahayı yaratan ve bizlere her zaman her yerde gerekli desteği veren Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'na teşekkür ederim.

Günün istenilen saatinde çok rahat ulaşabildiğimiz ve hasta danışabildiğimiz, hekimlik ilkelerini kendi yaptıklarıyla bize öğreten Prof. Dr. Ethem Murat Arsava'ya teşekkür ederim.

Asistanlık süresinde hastalara ve tüm temasta olduğu insanlara çok anlayışla yanaşan, benim ekstra desteğini aldığım, manevi yönden her adımda beni destekleyen Prof. Dr. Aslı Tuncer'e ve her zaman bizim iyi birer nörolog olarak yetişmemiz için ellerinden gelen her şeyi yapan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu süreçte her zaman yanımda olan ve beni herhangi karışlık beklemeden destekleyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin katılımcıları olan kişilere değerli zamanlarını ayırdıkları ve sabır gösterdikleri için teşekkür ederim.

Tez sürecinde teknik desteği sağlayan tüm EMG laboratuvar tenkislerine teşekkür ederim.

Mekân olarak uzakta olsalar da her daim destekçim olan babama ve anneme teşekkürler ederim.

Asistanlık öncesi TUS sınavına hazırlıktan beri asistanlığım süresi her türlü desteği sağlayan benim yapabildiğim şeylere en az benim kadar sevinen kardeşim Orhan' a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Khayala AGHAMIRZAYEVA

ÖZET

Görsel kortikal yapılar birçok karmaşık bağlantısallığı nedeniyle uyarılabilirlik açısından sıklıkla motor kortikal dışı yapılardan araştırılan beyin bölgesidir. Tekrarlayan uyarılara verilen fizyolojik yanıtları farmakolojik ajanların dışında kullanılan yöntemlerle modüle etmek mümkündür. Bu çalışmada ise; sağlıklı bireylerin görsel beyin bölgesindeki uyarılabilirliği ağrısız, girişimsel olmayan bir yöntem olan transkraniyal manyetik uyarımın devamlı teta burst uyarım protokolü ile modüle ederek nörofizyolojik değişiklikler üzerine etkisini araştırmayı hedefledik. Yirmibeş (15 kadın, 10 erkek) adet, 29.84 ± 4.7 yıl ortalama yaşa sahip sağlıklı birey oksipital korteks üzerine uygulanan sham ve gerçek c TBS uyarım seanslarına alındı. Her uygulama öncesi ve sonrasında tekli uyarımla gerçekleştirilen fosfen eşik belirleme ve görsel uyarılmış potansiyel yanıtlarını içeren nörofizyolojik çalışmalar uygulandı. VEP'ler için kesintisiz olarak verilen bin adet görsel uyarı kullanılarak yüzerli bloklardan oluşan yanıtların ortalama değerleri zerinden N75, P100 latans değerleri ve N75-P100 tepeleri arasındaki maksimum amplitüt değerleri ölçüldü. Birinci VEP bloğu, beşinci VEP bloğu ve onuncu VEP bloğu parametreleri karşılaştırıldı. Birinci ve onuncu blokların amplitüt oranları habituasyon parametresi olarak değerlendirildi. Bireylerin sham ve gerçek c TBS oturumlarında N75, P100 latansları ve N75-P100 amplitüt değerleri arasında fark yoktu. VEP habituasyonu bireylerde her iki oturumda da gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıyordu. Fosfen eşik değerlerinde sham sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme; gerçek c TBS oturumu sonrasında ise eşik değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği gözlemlendi. c TBS uygulaması ile oksipital korteksin uyarılabilirliğinin inhibe edilerek modüle edilebilir olduğunu, bunu takip etmek için fosfen eşik değerinin VEP habituasyonuna göre daha etkili bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Transkraniyal Manyetik Stimulasyon (TMS), Oksipital Korteks, Fosfen, Görsel Uyarılmış Potansiyeller, VEP.

ABSTRACT

Visual cortical structures are the brain regions that is frequently investigated than the other non-motor cortical structures in terms of excitability due to its many complex connectivity. It is possible to modulate physiological responses by repetitive transcranial magnetic stimulation. In this study; we aimed to investigate the neurophysiological effect of transcranial magnetic stimulation continuous theta burst stimulation protocol, which is a painless, non-invasive method, over visual brain region in healthy individuals.

Twenty-five (15 female,10 male) 29.84 ± 4.7 average-aged healthy individuals were included in sham and real c TBS occipital stimulation sessions. Before and after each application, neurophysiological studies including phosphene threshold determination and visual evoked potential responses were performed. The N75, P100 latency values and maximum amplitude values between N75-P100 peaks were measured over the mean values of the responses of uninterrupted blocks, using one thousand continuous visual stimuli for VEPs. The parameters of the first VEP block, the fifth VEP block and the tenth VEP block were compared. The amplitude ratios of the first and tenth blocks were considered as habituation parameters. There was no difference between the N75, P100 latencies and N75-P100 amplitude values in the sham and real c TBS sessions of the individuals. VEP habituation was observed in both sessions in individuals, but it did not reach statistical significance after c TBS session. The phosphene threshold values were significantly lower after sham session and the threshold values increased to statistically significant levels after the real c TBS session. It was concluded that the excitability of the occipital cortex can be modulated by inhibiting the application of c TBS, and that the phosphene threshold value is a more effective parameter than VEP habituation to follow up the changes.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Occipital Cortex, Phosphene, Visual Evoked Potentials, VEP

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Görsel Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.2. Görsel Sistemin Elektrofizyolojik Olarak İncelenmesi.....	8
2.2.1. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP).....	8
2.2.2. Görsel Sistemin Trankraniyal Manyetik Uyarım ile İncelenmesi	12
2.3. Görsel Sinir Sistemi ve Nörolojik Hastalıklar (63)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. Bireylerin Seçimi.....	23
3.1.1. Çalışma Düzeni ve Deney Protokolü.....	24
3.1.2. Nörofizyolojik Değerlendirmeler	24
3.2. İstatistiksel Analiz.....	33
3.2.1. Fosfen Eşik Değerlerinin ANOVA Analizi	34
4. BULGULAR	39
4.1. Normallik Analizi	39
4.2. Tanımlayıcı İstatistikler.....	40
4.3. Fosfen eşik değerlerinin ANOVA analizi (Tablo 4.5, Şekil 4.1)	44
4.4. Deneysel DURUM Uygulamaları Öncesi ve Sonrası Fosfen Eşik Değerlerinin Eşleştirilmiş Örneklem Testi ile Karşılaştırılması.....	46
4.5. VEP Habitasyon Parametrelerinin ANOVA Analizi	46

4.5.1. Sağ Gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) ANOVA Sonucu.....	46
4.5.3. Sağ gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) ANOVA Sonucu.....	50
4.5.4. Sol Gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Latansı (L-P100) ANOVA Sonucu	52
4.5.5. Sağ Gözün Uyarımı ile Elde Edilen N75 Latansı (R-N75_LAT) ANOVA Sonucu.....	54
4.5.6. Sol Gözden Elde Edilen N75 Latansı (L-N75_LAT-BLOK) ANOVA Sonucu	56
4.6. Deneysel DURUM Uygulamaları Öncesi ve Sonrası VEP Habitasyon Oran Parametre Değerlerinin Eşleştirilmiş Örneklem Testi ile Karşılaştırılması	58
4.6.1. cTBS Uygulaması Öncesi ve Sonrası Sağ Gözden Elde Edilen VEP Habitasyon Oran Parametreleri Arası Eşleştirilmiş Örneklem Testlerinin Sonuçları	58
4.6.2. cTBS Uygulaması Öncesi ve Sonrası Sol Gözden Elde Edilen VEP Habitasyon Oran Parametreleri Arası Eşleştirilmiş Örneklem Testlerinin Sonuçları	59
4.6.3. SHAM Uygulaması Öncesi ve Sonrası Sol Gözden Elde Edilen VEP Habitasyon Oran Parametreleri Arası Eşleştirilmiş Örneklem Testlerinin Sonuçları	60
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKLAR.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

VEP	: <i>Visual Evoked Potential</i> (Görsel Uyarılmış Potansiyel)
TMS	: Transkraniyal Manyetik Uyarım
rTMS	: <i>Repetitive TMS</i>
LTP	: <i>Longterm Potentiation</i>
LTD	: <i>Longterm Depression</i>
cTBS	: <i>Continuous Theta Burst Stimulation</i>
i TBS	: Intermittant TBS
LGN	: Lateral Genikulat Çekirdek
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
CRT	: Katot Işın Tüpü Ekranları (<i>Cathode Ray Tube Monitor</i>)
LCD	: Sıvı Kristal Ekranlar (<i>Liquid Crystal Displays Monitor</i>)
EMG	: Elektromiyografi
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
TBS	: Theta Burst Stimulasyon
ISI	: İnterstimulus İnterval
cGMP	: <i>Siklik Guanozin Monofosfatı</i>
NO	: Nitrik Oksit
PAS	: <i>Paired Associative Stimulasyon</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Uluslararası 10-20 EEG sistemine göre yerleştirilmiş VEP kayıt elektrotlarının yerleşimi	9
Şekil 2.2. Görsel karlanması olan birey ile hasta bireyin VEP kayıtlarının habituasyon açısından 1.,5. Ve 10. blok VEP örnek traselerinin görselidir.....	11
Şekil 2.3. r TMS protokollerinin görseli olarak özetlenmiştir	16
Şekil 3.1. Çalışma esnasına bireylerin tecrübe edilen fosfen görüntülerinin örneğidir	25
Şekil 3.2. A. Sekiz şekilli TMS bobini. B. Paternli 12X16 dama tahtası görünümüne sahip katot ışın tüplü video monitörlerinden.....	32
Şekil 3.3. Hastalardan elde edilen VEP kayıtları ve kullanılan parametreler. Amplitüt, N75 latansı, P100 latansının ölçümü şekli.....	32
Şekil 3.4. Fosfen ölçümü ve c TBS esnasında 8 şekilli bobinin yerleşim şeklinin görselidir	33
Şekil 4.1. Fosfen eşik değerlerinin ANOVA analizi	45
Şekil 4.2. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) ANOVA sonucu	48
Şekil 4.3. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (L-P100_AMP) ANOVA sonucu	50
Şekil 4.4. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) ANOVA sonucu	52
Şekil 4.5. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (L-P100) ANOVA sonucu	54
Şekil 4.6. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen N75 Latansı (R-N75_LAT) ANOVA sonucu	56
Şekil 4.7. Sol göz uyarımı ile elde edilen N75 latansı (L-N75-LAT) ANOVA sonuçları	58

- Şekil 5.1.** Çalışmaya katılan bireylerden birinin tek gözünün uyarılması ile oluşan 1.,5. Ve 10. Bloklarına ait VEP kayıt örneği..... 62
- Şekil 5.2.** Migrene sahip hastalar ve sağlıklı bireylerde habituasyon değişim oranların blok sayısına göre değişimi gösterilmiştir..... 64

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Bireylerin c TBS – sham öncesi ve sonrası Fosfen eşik değerleri.....	41
Tablo 4.2. BLOK 1-5-10 amplitüt ve BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri.....	43
Tablo 4.3. BLOK 1-5-10 P100 latansı ve BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri.....	43
Tablo 4.4. BLOK 1-5-10 N75 latansı ve BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri.....	44
Tablo 4.5. Fosfen eşik değerlerinin ANOVA analizi.....	45
Tablo 4.6. cTBS ve SHAM uygulaması öncesi ve sonrası fosfen eşik değerlerinin eşleştirilmiş örneklem testi ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.7. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) ANOVA sonucu.....	47
Tablo 4.8. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (L-P100_AMP) ANOVA sonucu.....	49
Tablo 4.9. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) ANOVA sonucu.....	51
Tablo 4.10. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (L-P100) ANOVA sonucu.....	53
Tablo 4. 11. Sağ göz uyarımı ile elde edilen N75 LATANSI(R_N75_LAT) ANOVA sonuçları.....	55
Tablo 4.12. Sol göz uyarımı ile elde edilen N75 latansı (L-N75-LAT) Anova sonuçları.....	57
Tablo 4.13. Sağ gözden elde edilen PRE_cTBS ve post_c TBS VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri.....	58
Tablo 4.14. Sol gözden elde edilen PRE cTBS ve post_c TBS VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri.....	59

Tablo 4.15. Sol gözden elde edilen PRE_SHAM ve POST_SHAM VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri	60
Tablo 4.16. Sol gözden elde edilen PRE-SHAMVEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri	60

1. GİRİŞ

Görsel kortikal sistem yaklaşık olarak 500 milyon civarında görsel afferent yolağın sonlanım bölgesi olarak yer almaktadır. Diğer duyu modalitelerine göre daha fazla nöronal bağlantıya sahiptir. Görsel duyunun işlenmesi için yaklaşık olarak beyin korteksinin %55' inin bu duyu ile ilgili özelleşmiş olduğu görülmüştür. Kıyaslanacak olursa işitsel duyunun işlenmesi beyinin % 3'ü, somatosensoriyel duyunun işlenmesi beyinin % 11'i ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Bu yoğun bağlantısallıkla görsel sistemin nörolojik hastalıklarda ve fizyolojik süreçlerdeki rolü giderek artan bir ilgi ile araştırılmaktadır. Gerek nörogörüntüleme yöntemleri gerekse nörofizyolojik çalışmaların ilerleyen teknolojik gelişmelerle bilimsel araştırmalara sağladığı katkının artmasıyla bu alanın araştırılması popülerleşmektedir.

Görsel sistemin nörofizyolojik olarak aktivitesini TMS ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) yanıtları ile değerlendirme kullanılabilecek en kolay yöntemlerden ikisidir. VEP'ler, görsel uyarımla yüzeysel kortikal kayıt elektrotları ile günlük klinik pratiğinde bireylerde oksipital bölgelerden kayıtlanabilmektedir. VEP ile görme yollarının santral değerlendirilmesi her iki gözün ayrı ayrı uyarılması ile yapılabilmektedir. Bunun dışında normal bireylerde VEP değerlendirilmesi esnasında artan ardışık, kesintisiz görsel uyarı sayısı ile birlikte kortikal yapıların yanıtlarında azalma, habituasyon gözlemlendiği bilinmektedir (2). Tüm diğer duyu modaliteleri gibi görsel habituasyonda kısa dönem plastik değişiklik mekanizması tekrarlayan uyarıya karşı olmaktadır (3). Habituasyon mekanizmalarının beyinin kortikal yapılarının devamlı uyarılmasına karşın bir savunma mekanizması olduğu bilinmektedir. Habituasyon mekanizmasında beyinsapı monoaminerjik nükleusun, asendan talamokortikal devrelerin, inhibitör intrakortikal devrelerin görev aldığı düşünülmektedir (4). Bazı migren, görsel karlanma gibi hastalıklarda ise bu fizyolojik habituasyon mekanizmasında bozulma, yani potansiyasyon olduğu gösterilmiştir (5-8). Farmakolojik ya da farmakolojik tedaviler dışı yöntemlerle bu patolojik habituasyonda bozulma takip edilebilir parametreler olarak hedeftedir.

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS); hem tanısal, hem de modülasyon yapıcı etkisi ile normal olmayan beyindeki süreçlerde kullanılabilen girişimsel olmayan, ağrısız bir yöntemdir (9). TMS uyarım parametrelerine bağlı olarak inhibitör ya da eksitator etki ile insan beyin kortikal yapılarına uygulanabilmektedir. Bu özelliği ile beyin işleyişinin çeşitli yönleriyle araştırılmasına olanak sağlamaktadır. Skalp üzerinden uygulandığı beyin kortikal bölgesinde hem hücresel düzeyde, hem de gözle görülebilir değişkenlik yaratarak 1985'li yıllardan beri güvenle kullanılmaktadır. Tekli, çift uyarım halinde ya da dizi şeklinde uyarıları içeren ardışık uyarımlar şeklinde uygulamalar yapmak mümkündür. Tekli uyarımlarla beyin motor devrelerinin uyarılabildiği motor eşik değeri ya da motor uyarılmış potansiyeller kaydedilerek beyni araştırma imkânı sunar.

Skalp üzerinden motor kortikal uyarım ile birlikte vücut karşı yarısında kas aktivasyonu sağlanırken, diğer motor dışı kortikal alanların uyarımı ile belirgin ortaya çıkan motor yanıtlar olmaz. Bu durumlarda diğer kortikal alanların fonksiyonunu geçici olarak durdurma "*blocking*" uygulanarak sanal geçici lezyon yaratılabilmektedir. Daha özgün kortikal yapıları uyarabilmek için TMS'ya bağlı daha fokal etkili bobinler kullanılmaktadır. Daha fokal ya da daha derin beyin yapısının uyarılması TMS ile modülasyonun başlıca geliştirilmek istenen özellikleridir.

Kortikal motor alanların aktivasyonunda gözlenen kas hareketi, görsel sistemin tek TMS uyarımı ile ortaya görme alanında saniyelik olarak skotom, ışık çakmaları ve parlamalar ortaya çıkmaktadır (10-12). TMS ile oksipital kortekste primer görme merkezinin uyarım sonucu ortaya çıkan etkilerden ışık çakmaları, parlamalar fosfen olarak bilinmektedir. Görme alanında beliren fosfeni oluşturan en az TMS uyarım çıktı değeri, fosfen eşik değeridir. Bu eşik değeri parametresi bir uyarılabilirlik ölçümü olarak değerlendirilmektedir.

Ard arada beyin kortikal yapılarına verilerek yapılan repetitif TMS (r TMS) uyarımlarıyla ise uygulandığı beyin bölgelerinde geçici inhibisyon ya da fasilitasyon oluşturulabilmektedir (13). R TMS ile aynı cihaz üzerinde beyin üzerinde modülasyon yapabilmek ya da bağlantısallık araştırabilmek mümkündür. Bu tarz girişimler *invivo*

deneysel sinaptik plastisite araştırmayı imkan sağlar. Çoklu seanslarla yapılan uyarımlarla kalıcı nöroplastik etkiler elde edilebilmektedir. Bu amaçlarla nöropsikiyatrik hastalıklar için r TMS tedavi protokolleri oluşturulmuştur. Bu protokoller beyinin aktivitesini uyarım sonrasında değiştirebilmektedirler. Bu nedenle nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar açısından ardışık şekilde kullanıldığında potansiyel gelişmesi beklenen bir tedavi yöntemi olarak görölmektedir. Son olarak; elde edilen beyin aktivite değişikliğinin nasıl sağlandığı tam olarak net değildir. Ardışık kullanılan TMS' nin etki sonlanımının sinaptik plastisiteye yol açan uzun dönem potensiyasyon " *longterm potentiation (LTP)* " ya da uzun dönem depresyon " *longterm depression (LTD)* " üzerinden olduğu bilinmektedir. Gün geçtikçe, etkisi başarılı bulunduğua birçok hastalık için tedavi kılavuzlarında yerini alacağı düşünölmektedir. r TMS yöntemlerinden uygulandığı kortikal bölgeye belirlenen hipoteze göre inhibitör etkisi olanları ya da fasilitatuvar etkisi olanları kullanmak mümkündür.

Bu çalışmada, paternsiz (düşük frekanslı ya da yüksek frekanslı) r TMS uyarımlarına göre daha yeni olarak keşfedilmiş bir protokol olan devamlı teta burst uyarım (" *continuous theta burst stimulation* " = cTBS) kullanılarak görsel kortikal yapıların inhibe edilmesi hedeflenmiştir. Sağlıklı bireylerin görsel sisteminden elde edilen VEP habituasyon ve fosfen eşik değerlerinin c TBS r TMS protokolü ile nöromodulasyonu amaçlanmıştır. Gerçek uyarım sonrası bireylerden elde edilen veriler ile sham uyarım sonrası elde edilen verilerin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Sağlıklı bireylerden elde edilen veriler biriktirilerek bunların ilerleyen yıllarda nöropatolojik süreçlerde aynı protokolün uygulanması ile karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Görsel Sinir Sistemi Anatomi ve Fizyolojisi

Görsel sinir sistemi primat beyinde önemli yer tutmaktadır. Beyin korteksindeki nöronların yaklaşık olarak % 55' i görme sisteminin bir parçasıdır. Görsel sistemle kıyaslanacak olursa işitme korteksi % 5, somatosensoriyel korteks ise % 11 olarak yer tuttuğu bilinmektedir (1, 14). Görsel sinir sistemi; görsel uyarıların alınması, iletilmesi ve bu bilginin işlenmesini sağlayan kısımlardan ibarettir. Bu yapılar arasında göz, optik sinirler, optik sinir kiyazması, lateral genikulat çekirdek (LGN), optik radyasyonlar, striatal ve ekstrasriatal korteks bulunmaktadır. Göz görme sistemi için duyuşal organdır, ışığı toplayarak odaklamak ve ilk nöronal sinyallere dönüştürmekle yükümlüdür. Işık retinaya ulaşana kadar kornea, ön kamera, lens, arka kameradan, vitreustan geçer. Lens siliyer kaslarla kontrol edilir ve akamodosyona katkı sağlar. Retinaya gelecek olan ışık miktarı pupil çapı değiştirilerek kontrol edilir ve sonuç olarak görüntüler retina ters bir şekilde yansıtılır.

Işık sinyalleri retinanın değişik katmanlarından geçer. Burada sırasıyla iç sınırlayıcı ve dış sınırlayıcı membran, koniler, ganglion hücreleri, amakrin, bipolar, horizontal, müller hücreleri gibi özelleşmiş hücrelerin yer aldığı katmanlardan geçer.

Retinal pigment epitelinin; retina için yapısal ve metabolik görevi bulunmaktadır. Işığın geri yansımalarının önüne geçmenin yanı sıra, A vitaminin metabolizmasında da rolü vardır. Gece görüşü ön planda olan hayvanlarda tam tersi ışığın yeniden yansımalarını sağlayarak minimum ışık algılanmasını sağlar.

Foto reseptörler, ışık sinyallerini elektrokimyasal sinyallere çevirmektedir. Foto reseptörler içinde opsine bitişik halde 11sis retinal bulunmaktadır. Işık, foto reseptörlerle etkileşime geçtiğinde 11 sis retinal, 11transretinala dönüşür. Opsin, 11trans retinaldan ayrılarak, transdusini aktive eder. Aktif transdusini de fosfodiesterazı aktive ederek sitozolik siklik guanozin monofosfatı (c GMP) metabolize eder ve düzeyini düşürür. Membran sodyum kanallarının kapanmasına,

hücrenin zar potansiyelini düşüşüne ve nörotransmitter çıkışının azalmasına neden olur. İnsanlarda foto reseptörler koniler ve rotlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. İnsan gözünde asıl olarak görmeden sorumlu reseptörler konilerdir. Koniler dalga uzunluğuna göre kısa, orta ve uzun spektrumlu dalgaları algılayabilmektedirler. En kısa dalga boyutu sırasıyla mavi, yeşildir. Kırmızı renk ise uzun dalga spektrumundadır. Rotlar esas olarak gece görüşünden sorumludurlar.

Ganglion hücreleri; foto reseptörlerden aldığı sinyalleri optik sinire götürürler. Bu hücrelerin merkezinde *"on"*, çevresinde ise *"off"* çalışma mekanizması bulunmaktadır. Uyarılması için kontrast ve desenlerin net sınırlı olması gerekir (15). Üç tipi bulunan gangliyon hücreleri; ayrı yollarla LGN' deki hedeflerine ulaşırlar. P tipi hücreler; magnosellüler katmanlarda, M tipi parvosellüler katmanlarda ve K tipi aralanmış katmanlarda temsil olmaktadır. V1 görsel kortekse projeksiyonlarının üç paralel sistemle aktarıldığı hipoteze edilmektedir (16).

Uzaysal parametrelerden sorumlu M ve P tipi ganglion hücreleridir. Çözünürlük ve örnekleme, kontrast hareketlilik ve kromatik seçicilik için önemlidir. Kontrast için M ve P hücreleri görev yaparken, dinamik görüntüyü M tipi hücreler daha çok algılar. Bu hücreler ışığa daha fazla adaptasyon sağladığından daha fazla ışığı toplayabilmektedir (16).

Optik sinirler, yaklaşık olarak 1.2 milyon retinal ganglion hücrelerinin aksonal uzantısından oluşmaktadırlar. Optik sinir foveadan nazala doğru yerleşimlidir, kalınlığı 1mm kadardır. Optik sinir başının olduğu yer; makuler kör noktadır ve foto reseptörler bu bölgede bulunmamaktadır. Optik sinir lamina kribrosa üzerinden göz küresini terk eder; bu bölgede çapı yaklaşık olarak 3-4 mm'dir. Optik sinir lamina kribrosayı terk etmesinden sonra meninksle örtülerek miyelin katmanı ortaya çıkar. Optik sinirler çapı ortalama 17 mm olacak şekilde, 45 derece açıyla optik kiazma ile sonlanır. Ganglion hücrelerin aksonlarının seyir şekli şu şekildedir: Makular yerleşimli ganglion hücrelerin aksonları medialde yer alır, temporal lifler ise daha lateralde seyreder (15). Ganglion hücrelerinin gövdesinden başlayıp LGN' da sonlanan

aksoplazmik akım mevcuttur (15). Optik sinirlerin beslenmesini oftalmik arterler sağlamaktadırlar.

Optik kiyazma anatomik olarak sagittal kesitte, hipofiz bezinin 10 mm yukarısında, suprasellar sisternada, ventral görünümde ise iki internal serebral arterler arasında yer almaktadır. Anterior serebral ve anterior komminikan arter üzerinden geçerek ve arka kominikan arterleri aşağı yan kısmında bulunmaktadır. Optik kiyazmadaki ganglion hücre aksonlarının nazal lifleri çaprazlaşarak, temporal lifler çaprazlaşmadan ilerlemektedir. Optik traktus; ipsilateral temporal lifleri ve kontralateral nazal lifleri taşımaktadır. Beslenmesi posterior kommunikan ve anterior koroidal arterlerle sağlanmaktadır (15). LGN' nin fonksiyonu retindan alınan sinyalleri görme korteksine doğru işleyip iletmektir (15). Lateral genikulat nukleusunda optik yollardan gelen ipsilateral liflerle sinaps oluşmaktadır. Buradaki LGN hücreleriyle ipsilateral retinal ganglion hücreleri arasında birebir oran olduğu söylene de farklı bireyler arasındaki hücre sayısı değişiklik göstermektedir. Primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda retinal ganglion hücrelerinin sayı ile LGN hücre sayıları arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı görülmüştür (17). LGN primatlarda ve insanlarda katmansal olarak bir yapılanma göstermektedir (18). 1 ve 2 katmanlarda magneselüler hücreler, 3-6 katmanlarda parvosellüler hücreler vardır. Ayrıca bu 6 katmanı birbirine bağlayacak şekilde olan koniosellüler hücreler de bulunmaktadır. İpsilateral retinadan gelen temporal lifler 2,3,5. katmanlardaki hücrelerle, kontralateral nazal retinadan gelen ganglion hücre aksonları 1,4,6. katlardaki hücrelerle sinaps yapmaktadır. LGN, talamik retiküler formasyon ve V6 kortikal görme alanı ile de ilişki içindedir. LGN, bir dar geçit gibi görsel verileri filtreleyerek kortekse götürmektedir. Lokal inhibitör etkili inputlar, V6' dan aşağıya doğru inen inputlar ve beyin sapından yukarıya seyreden yükselen lifler diğer geriye kalanları oluşturmaktadır (19). Kollikulus superior görme esnasında göz hareketleri ile kafa hareketleri arasında koordinasyonu sağlayan önemli bir merkezdir. Orta beyinde yerleşen; yüzeysel ve derin katmanlardan oluşan bir yapıdır (20). Yüzeysel katmanların talamik çekirdeklere efferent bağlantıları vardır; bu sinyaller daha sonra kortikal görsel alanlara iletilir. Kolliküllerin derin katmanlarıyla duyusal girdiler alır ve oküler motor sistemlere olan efferent

bağlantıları aracılığıyla sakkadik göz hareketlerine aracılık etmeye yardımcı olurlar. Bu katmanlar, sakkadların üretilmesinde görev alan çeşitli kortikal alanlarla karşılıklı bağlantılıdır (15).

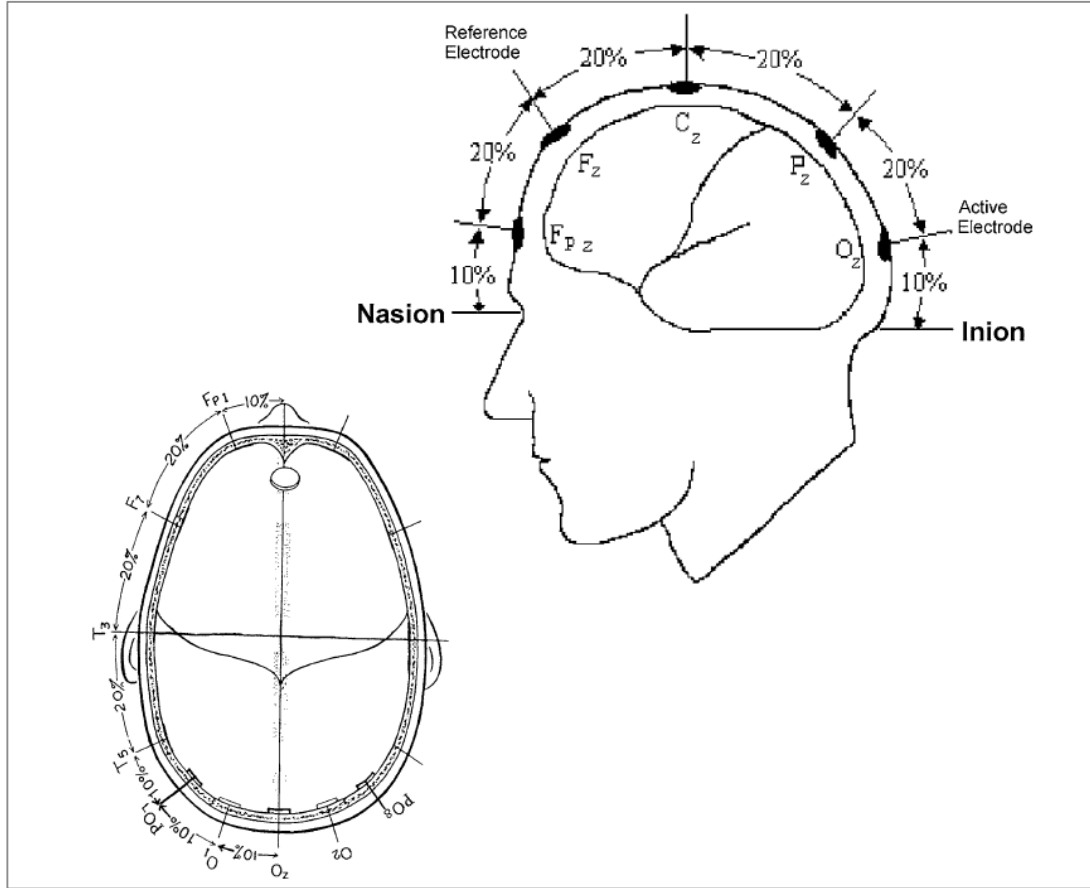
Görsel yolların ikinci sıra nöronları, LGN'dan oksipital kortekse uzanan optik radyasyonları oluşturmaktadırlar. Bu nöronlar temporal ve parietal yayılan radyasyonlar olmak üzere iki ana demetten oluşmaktadırlar. Optik radyasyonlarda retinotopografik özellikler korunmaktadır. Temporal radyasyonlar kontralateral üst alanı temsil ederken ve pariyetal radyasyonlar kontralateral alt alanı temsil etmektedirler (21). Optik radyasyonlar birincil görme korteksi olan striatal (kalkarin) kortekste sonlanmaktadırlar. Striat kortekste de retinotopik bir projeksiyon vardır. Burada da pariyetalden gelen nöronlar üst kısımda, temporalden gelen lifler alt kısmında sonlanmaktadır (22). Striat korteksin 4 katmanında LGN katmanlarına uygun gelen bölgeler bulunmaktadır. Magnoselüler katmanlardan gelen nöronlar (M yolu) kortikal 4Ca'da sinaps yaparken parvosellüler katmanlar (P yolu) 4Cb katmanında sinaps yapmaktadır. Görsel V1 alanı nöronları parlaklık ve görüntünün konturlarını ayırt etmede hassastır (23). Öncelikli olarak renk kompozisyonu, görüntünün hareket yönünün işlenmesinde görev alır (24). Görsellerin sınırlarını ayırt etmesinin sebebi ganglion hücrelerinin merkezi "on" kısımlarıyla bağlantılı olmasıdır. Aynı yöndeki ganglion hücrelerinin merkezi kısımları uyarıldığında V1 hücrelerinde maksimum bir yanıt oluşmaktadır (23). Görsel korteks alanlarında bilgi daha basit şekilde işlendiği yerlerden daha kompleks işlemlerin olduğu yere doğru akmaktadır. İlkel görme işlevleri karşı görme alanı merkezlerinde bilgi oluştururken, yüksek kortikal işlevler iki taraflı daha kompleks alanlardan bilgi almaktadır (15). Daha üst seviyelere çıkıldıkça retinotopik özellikler kaybolmaktadır (25). Görsel verinin farklı parametrelerini işleyen iki paralel işleme yolu bulunmaktadır (26). Ventral yol görülen nesnenin ne olduğuyla bağlantılıyken; dorsal yol nerede olduğu ile ilgilidir. Ventral yol V1 alanının 4Cb katmanında başlayıp V2 alanına gider. Bu bölüm renkleri algılamada rol oynar. V2 alanı V4 ile bağlantılıdır. Dorsal akım, nesnelerin hareketine duyarlıdır. V1 alanındaki 4Ca dan başlayarak daha sonra V2 ve V3 alanlarına ulaşır (27). Bu alanlar V5 alanıyla bağlantı kurmaktadır ve medial superior temporal kortikal alana

ulaşır (15). Dorsal sistemdeki nöronların aksonları daha fazla miyelin barındırdığı ve buradaki iletimin daha kısa sürede yapıldığı bilinmektedir (28). V5 alanı hareketi algılarken, V4 için renkleri ayırt etme görevi alır, hareket ve renk algısı ile ilgilenen kortikal yollar V2'den çıkarken ayrı seyrederek ve 16,18. alanlara doğru yönlenirler (29). Lateral oksipital korteks obje ve obje olmayan görüntüleri ayırt etmede görev alır. Retinada her ne kadar görsel objenin uzaklığı, oryantasyonu değerlendirilse de ventral sistem algısal olarak bilgiyi sabit tutmaktadır (30). Bu nöronların kısa süreli habütasyonu, aynı nesneden yeni nesneyi ayırt etmeyi sağlamaktadır (31). Bilgi işlenmesi için frontal ve hipokampal kortekse daha uzak alanlarla bağlantısalık sağlanmaktadır. Amigdalaya gelen görsel uyarılarla emosyonel cevap oluşturulması sağlanmaktadır (15).

2.2. Görsel Sistemin Elektrofizyolojik Olarak İncelenmesi

2.2.1. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)

Flaş uyarı ile elde edilen VEP potansiyelleri 1930'lu yıllarda EEG'nin keşfedilmesi ile erken dönemde ortaya çıkmıştır. Diğer uyarılmış potansiyeller gibi VEP' de aslında skalp üzerinden basit bir program yardımıyla elde edilen EEG kaydına dayanmaktadır. Çevrenin gürültüsünden biyolojik sinyal elde etme tekniği bilgisayar teknolojisine ait en eski kullanımlardandır. Elde edilen gürültüden ayrılmış sinyal averajlanarak elektriksel aktivite belirgin hale getirilmektedir. Görsel uyarıdan belli bir süre sonrasında EEG kaydı averajlaması sistemi ile elde edilmektedir. VEP kayıtları elektrotların uluslararası 10-20 EEG sistemine göre midoksipital Oz (aktif) ve Cz (referans) bölgesine yerleştirilip, ek olarak toprak elektrot kullanımı ile uygulanmaktadır. Şekil 2.1'de uluslararası 10-20 elektroensefalografi (EEG) sistemine kayıtlama bölgeleri gösterilmektedir (32).



Şekil 2.1. Uluslararası 10-20 EEG sistemine göre yerleştirilmiş VEP kayıt elektrotlarının yerleşimi. Kaynaktan eklenmiştir (33).

Bu bölge beyinde kalkanın kortekse denk gelmektedir. İnsanlarda görsel korteks oksipital korteksin direkt yüzeyinde bulunmazken beyin fissürlerine yerleşmişlerdir. Çoğu elektriksel potansiyelin derin kortikal fissürlerin çoklu alanlarından üretilmesi nedeniyle lateralizasyonunu saptamak zordur. VEP dalgalarının nöral jeneratörleri net olarak bilinmemektedir (34). Çok kanallı EEG kayıtlamaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ve dipol modellemelerle N75 erken P100 latansı kaydına bağlı olduğu bilinmektedir (35). P100 potansiyeli ise negatif dalga piki olarak ortaya çıkan dalgadır. 95-110 msn civarında ortaya çıkmaktadır. P 100 potansiyelinin midokspital girusta yer alan ekstrasitriatal korteksten kaynaklandığı düşünülmektedir. N135 ise geç negatif potansiyel olarak pariyetal lop derin yapılarından köken almaktadır (34).

VEP Kayıtlama Yöntemleri

Kayıt elektrotlarını yerleştirirken düşük empedans oluşması sırasında skalp üzerinden cildin iyi temizlendiğinden emin olunmalıdır. Referans elektrotu kulak memesine, baş orta hatta tepe noktasına ya da alın bölgesine yerleştirirler. Toprak elektrotu ise mastoid çıkıntı, kafa derisi, kulak memesine yerleştirilir. Görsel uyarıdan sonra analiz edilen zaman periyodu 200-500 msn olarak ayarlanır. En sık kullanılan filtre ayarları bandpass olarak 1 Hz ve 100 Hz ayarlanmaktadır. Amplikatör hassasiyet ayarları ise 10 μ V olarak ayarlanır (36).

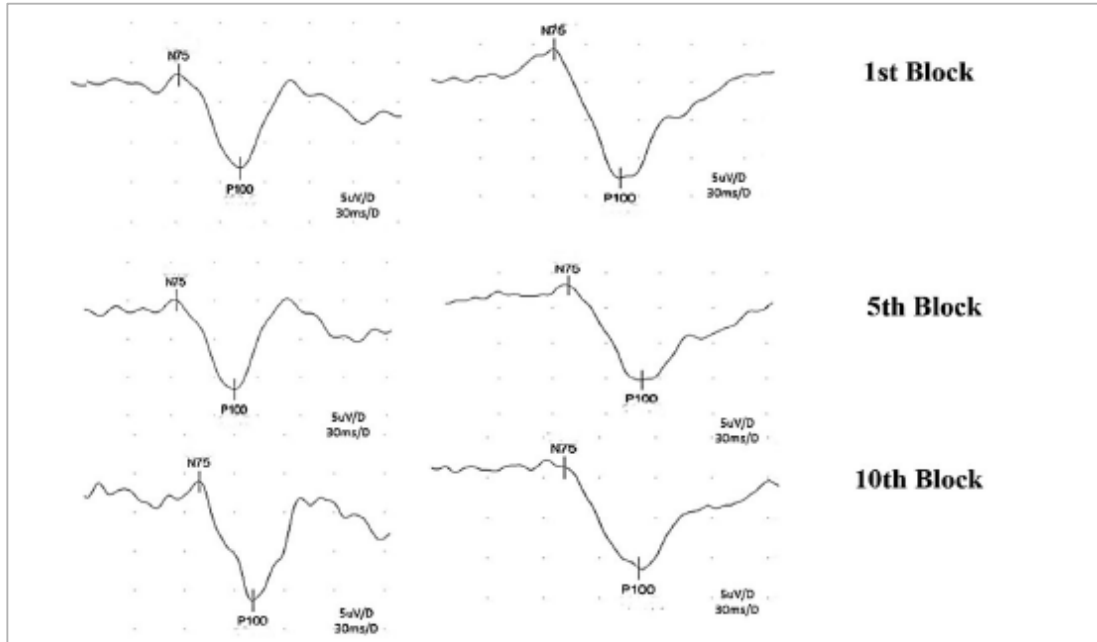
Uyarım için monitörde en sık yarım saniyede bir değişen dama tahtası görünümünde olan "*checkerboard pattern*" kullanılmaktadır. Pattern reversal flaş ya da pattern onset uyarılarına göre kişiler arası değişkenliği az olması nedeniyle daha çok kullanılmaktadır. Katot ışın tüpü ekranları ("*CRT: Cathode ray tube monitor*") kullanmak normal görsel fonksiyona benzer olmaları nedeniyle daha çok tercih edilir. 70 msn sonra belirgin bir negatif dalga (N75 ya da N1), daha büyük amplitütlü pozitif dalga piki p100 ya da P1, 100 msn sonra ortaya çıkar. 140 msn sonra ise daha değişkenlik gösteren bir negatif dalga gelişir. P100 latansının belirlendiği pozitif dalga majör belirgin potansiyeldir. 5-60 yaş arası bireylerde daha az değişkenlik gösterir. Ortalama olarak 5-60 yaş arasında her dekatta 1 msn kadar yavaşladığı bilinmektedir. Sıvı kristal ekranlar ("*LCD: Liquid crystal displays monitor*") daha parlak, daha hızlı değişen ekranlardır ve katot ışın tüplü video monitörlerinden daha hızlı VEP'ler uyandırır.

P100 latansı bu monitörlerde 90 msn civarındadır. Varyasyonlar göz önünde bulundurularak her laboratuvarın kendi normal değerlerini belirlemesi önerilmektedir. Dama tahtasının boyutları da VEP boyutunu etkilemektedir. Görme keskinliği tam olan bireyler için küçük dama tahtası boyutu (1 metreden 5-6 mm boyutundaki desenler ile) yaklaşık olarak her desen 15-20' derece açığa denk gelmektedir. Bu şekilde en yüksek amplitütlü VEP'ler elde edilebilmektedir.

VEP uyarı parametrelerinin değişkenliğine göre de elde edilen potansiyeller değişmektedir. Hızlı frekanslarda kaydedilen saniyede 3 ve üzeri ya da daha yavaş uyarılarla değerler değişmektedir. Flash-uyarılmış ve patern onset VEP'ler birey içinde formda güvenilirdir, ancak hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.

Görsel Uyarılmış Potansiyel Habitasyon Değerlendirilmesi

VEP yanıtlarında habitasyon parametresi oksipital korteksin ardışık olarak görsel uyarılara karşı kortikal yapıların verdiği yanıttır. Bu amaçla VEP yanıtları yzerli bloklar olarak kayıtlanırlar; birinci olarak kaydedilen blok ile sonraki elde edilen blokları N75-P100 latansları arasındaki tepeden tepeye amplitüt değerlerinin karşılaştırılmasına dayanır. Literatürde 1. blok ile 6. blok karşılaştırması ile 1. blok ve 10. blok karşılaştırmaları kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylerde oksipital VEP habitasyon yanıtının 6. Bloktan itibaren başladığı; 10. Bloktan sonra belirginleştiği arası bilinmektedir (5). VEP kayıtları üzerinden habitasyon rneği Şekil 2.2'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Görsel karlanması olan birey ile hasta bireyin VEP kayıtlarının habitasyon açısından 1.,5. Ve 10. blok VEP rnek traselerinin görselidir (7). kaynaktan elde edilen görsellerden faydalanılmıştır.

2.2.2. Görsel Sistemin Transkraniyal Manyetik Uyarım ile İncelenmesi

Transkraniyal Manyetik Uyarım

İnsan beynin ilk uyarılma şekli elektriksel uyarılarla yapılmıştır. Elektriksel uyarıma göre TMS de saçlı deriye elektrotların yerleştirilmesi gerekmediğinden bu metot giderek daha fazla kullanıma girmiştir. İnsan üzerinde klinik olarak kullanımda 1980' de cilt üzerinden elektriksel uyarım yapılabilmektedir (37). 1985'te ise ilk defa Barker ve arkadaşları tarafından transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile korteksin uyarımı sağlanmıştır. Bu metotla girişimsel olmayan şekilde ve direkt temas olmadan korteksin uyarımı yapılmıştır. Skalp üzerine yerleştirilen bobin "coil" vasıtasıyla cilt üzerinden ağrısız bir şekilde uyarım sağlanmaktadır. Bobinin oluşturduğu manyetik alan beyin korteksinde elektriksel alana döndürülerek beyin korteksindeki akson ve gri cevheri uyarılmaktadır (38).

TMS ile uyarımı birçok etkileyici faktör bulunmaktadır. Bobinin pozisyonu, manyetik alanın oluşturduğu dalga şekli, parametreler buna dahildir. İlk olarak TMS ile motor korteks üzerine tekli uyarım ile motor uyarılmış potansiyeller (MEP) elde edilmiştir. TMS ve r TMS etki mekanizmaları genelde hayvan deneylerinde öğrenilerek etki mekanizmaları hakkında bilgi kazanılmaya çalışılmaktadır. İlk yapılan hayvan deneylerinde elektriksel uyarım kafatası açılarak direkt kortekse uygulanmış ve kayıt elektrotları piramidal yolaklar üzerinde yerleştirilerek ölçülmüştür. Motor korteksin anodal uyarımla uyarılmasından 1.5ms sonra kaydedilerek erken D dalgaları ve geç I dalgaları belirlenmiştir. D dalgalarının aksonların direkt uyarımı ile I dalgalarının ise kortikal gri maddeden kaynaklandığı bilinmektedir (39). TMS ile uyarım sağlandığında yüzeye paralel olan sinir liflerinin belli açıyla yerleşenlerle kıyasla daha kolay olarak uyarılabildiği görülmüştür. TMS ile en zor uyarım şekli ise yüzeye dik açılı kortikal yerleşimli liflerdir. Manyetik alana dik açı ile elektriksel akım oluşturularak doku uyarılması sağlanmaktadır. Bobinlerin çeşidine göre derinlerde akım üretilip uyarım sağlanabilir. TMS tarafından uyarılan akım ekstra serebral dokular tarafından engellenebilmektedir, ama yüzeysel yerleşimli aksonların uyarımıyla nöronal ağların uyarımını indükleyebilmek mümkündür (40). Subkortikal yapılardaki

gri maddenin empedansı kortikal yapılara göre yüksektir ve daha derin yerleşimlidir. Bu nedenle bazal gangliolar ve talamus TMS ile direkt uyarılması günümüz bobin ve teknikleri ile mümkün değildir (39).

İlk olarak beyin korteksinin TMS ile uyarımında motor korteks uyarılarak MEP yanıtı elde edilmiştir. MEP kaydı için bobin motor kortekse paralel bir şekilde tutularak uyarımı sağlanmaktadır. Uyarım piramidal yolakla spinal motor nöron uyarılması ve periferik sinirle kasa kadar uyarım ulaşmaktadır. Hedef kas üzerinden elektromiyografik (EMG) kayıtlarla yanıtlar ölçülmektedir. Motor korteks üzerinden TMS etkisi istirahat motor eşik (MT) belirlenmesi ve MEP yanıtıyla ölçülmektedir. MT korteksteki kortiko-kortikal aksonların uyarılması ve bunların kortikospinal yolakda uyarımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu yolaklar voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke edici ve noninotropik NMDA reseptör blokajı yapan ilaçlardan (ketaminden) etkilenmektedirler (41). Diğer nörotransmitterlerin ise; örneğin, GABA, dopamin, norepinefrin, serotonin veya asetilkolinin MT üzerinde etkisi yoktur. MEP de MT gibi voltaj bağımlı sodyum kanal bloke edilen ajanlar tarafından baskılanabilmektedir (42). TMS uyarımı ile indüklenen elektriksel alanın akım yönü ve şiddeti farklı parametrelere bağlıdır: Manyetik uyarımın dalga biçimi şekli ve yönü, bobin stimülasyonun yoğunluğu, sıklığı, modeli, oryantasyonu, beyinde indüklenen akım yönleri ve uyarılabilir sinirsel dokuya bağlıdır. TMS ile uyarım şekli ya monofazik ya da bifazik şekilde verilebilmektedir. Monofazik uyarım şekli daha yaygındır ve tekli uyarımlarda; bifazik uyarım şekli ise genellikle rTMS uygulamalarında kullanılmaktadır. Monofazik uyarımda daha büyük motor eşik değer elde edilip; bifazik uyarım şeklinde daha düşük motor eşik ve kısa latans elde edilmektedir (43). TMS uygulaması için farklı şekillerde bobinler geliştirilmiştir. Yuvarlak, parabolik, sekiz şekilli, çift koni (*double cone*), hava soğutmalı bobinler mevcuttur (44). Yuvarlak bobinlerle uyarılan manyetik alan daha geniş bir yüzeye yaygın olarak yayılır. Bu tip bobin üst ekstremité motor alanı gibi daha geniş alanı uyarmak için uygundur. Sekiz şekilli bobinler daha odaksal ve derin yapıların uyarılması için kullanılmaktadırlar.

Repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarım (r TMS)

r TMS beyin korteksinde uzun sürede kalıcı etkiler oluşturabilen uyarım yöntemidir (39). r TMS'nin etki mekanizmaları net belirlenmemiş olup bu konuda iki teori tartışılmaktadır. Bunlar "*longterm potentiation*" uzun süreli potansiyelizasyon ve "*longterm inhibition*" uzun süreli baskılamadır (45). Uzun süreli potansiyelizasyon sinapslarda kuvvetlenmenin, uzun süreli baskılanma ise sinapslarda zayıflamanın geliştirilmesi ile bağlantılıdır. Bu konsept Bil ve arkadaşları tarafından tavşanlarda yapılan deneylerden ortaya konulmuştur. Bu deneylerde ve ardışık uyarımla piramidal hücrelerin üzerinden hipokampus ekstrator potansiyellerin amplitütlerinde düşme olduğu görülmüştür (46). Uzun süreli potansiyelizasyonun oluşmasında NMDA reseptörlerinin uyarıldığı öne sürülmektedir. Bu postsinaptik reseptör, hücre istirahat potansiyelinde olduğunda Mg iyonları tarafından bloke edilebilen katyon kanalına sahiptir. Kalsiyum iyonu ise presinaptik ve postsinaptik hücrelere dâhil olarak sinaptik bağı güçlendirmektedir. Diğer bir etki postsinaptik nöronda AMPA reseptörleri üzerinden glutamata duyarlılığının artmasıdır (47) Nitrik oksit (NO) hücre membranında çözünerek hücre içine geçen beyin plastisitesinde rolü olan bir nörotransmitterdir. NO sentez inhibitörleri hipokampusta uzun dönem potansiyelizasyonun indüklenmesini inhibe eder ve serebellumda uzun dönem sinaptik inhibisyonu bloke etmektedir (39). Sinaptik plastisiteye NO katkısı tetanik stimülasyonun gücüne (yoğunluğuna, sıklığına veya süresine) bağlıdır. Zayıf tetanik uyarımla ortaya çıkan uzun dönem potansiyelizasyon NO sentetaz blokerleri tarafından bloke edilebilirken, güçlü tetanik uyarım NO bağımsız potansiyelizasyona yol açmaktadır (40). NO'nun uzun dönem potansiyelizasyondaki etki mekanizmaları net değildir. Bazı hipotezlere göre, UDP-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna ve hızlı artan Ca²⁺ konsantrasyonu ile ilgilidir. UDP aksine, UDİ – Ca²⁺ -da daha yavaş ve daha az artışla ilgilidir. TMS ile UDİ düşük frekanslı ve uzun süreli stimülasyonlarla indüklenir. UDP yüksek frekanslarda ve kısa ardışık stimülasyonlarla tetiklenmektedir. UDP veya UDİ'dan kaynaklanan sinaptik değişiklikler iki döneme ayrılır: İlki kısa dönem uyarımdan 30-60 dakika içindeki değişikliklerdir; ikinci uzun dönemde protein sentezindeki olan değişikliklerle ilişkilidir (47).

r TMS -protokolleri; basit tekrarlayan TMS (r TMS) protokolleri, aynı uyarılar arası aralık (ISI) ile aralıklı aynı uyarılardan oluşur. R TMS'in kullanımda olan protokolleri Şekil 2.3'te özetlenmiştir. TMS son etkisi uyarımın frekansına bağlıdır. Düşük frekanslı protokoller (≤ 1 Hz r TMS) uygulandığı bölgede uyarılabilirliği baskımlarken, yüksek frekanslı protokollerde (≥ 5 Hz r TMS) kortikal uyarılabilirlik artmaktadır (13).

Düşük frekanslı protokollerin sağladığı kortikal depresyon altmış dakika sürebilirken, yüksek frekanslıların fasilitatuar etkisi yirmi dakika kadar sürmektedir (48).

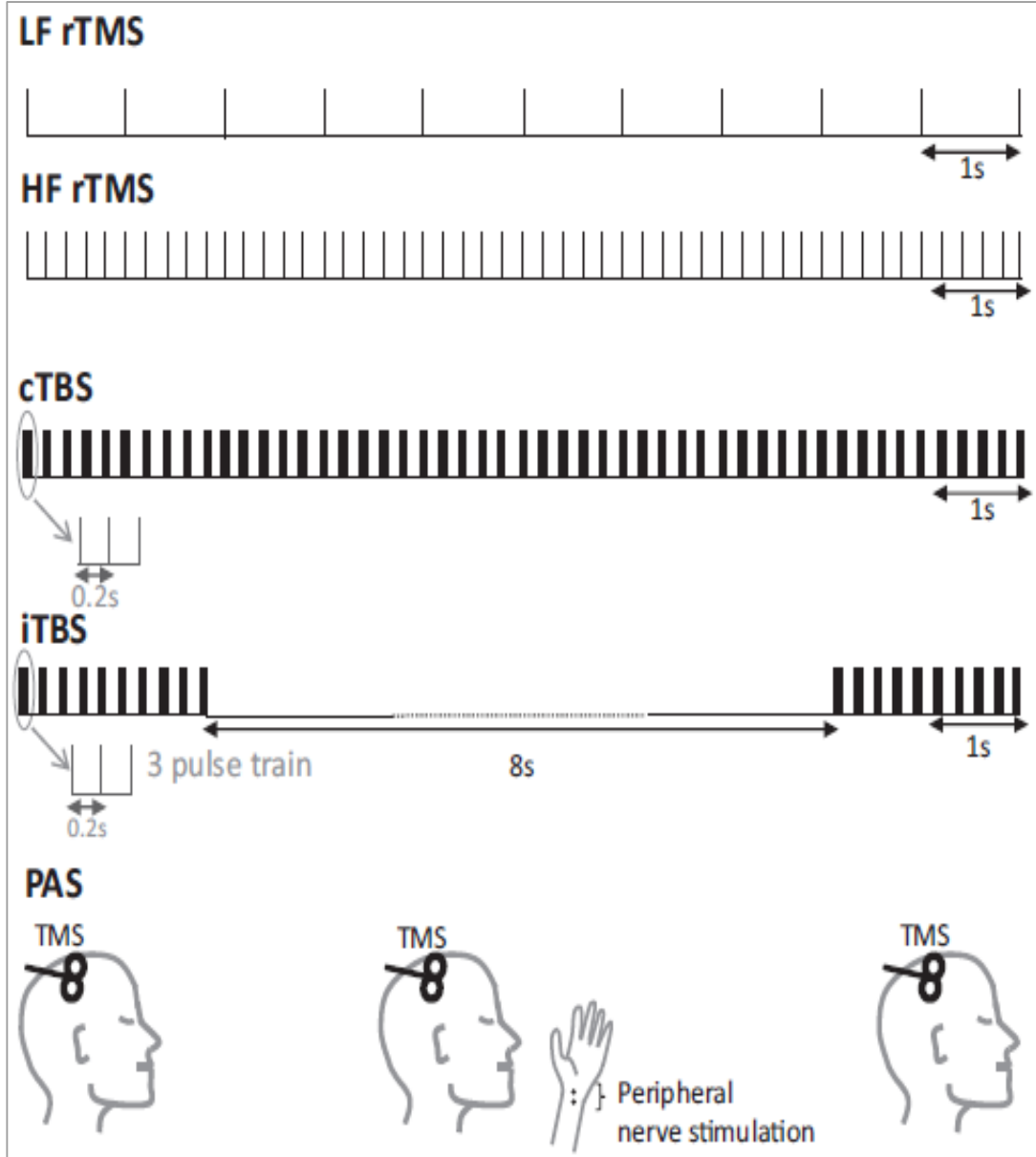
Paternali r TMS prokolleri ise 2005' li yıllardan sonra keşfedilmiştir. Teorik kökenlerinin beyin deneysel çalışmalarda sinaptik iletimin güçlenmesi/depresyonu (LTP/LTD) mekanizması üzerinde olduğu gözlenmiştir (49). Etkileri hakkında bilgi her geçen yıl giderek artmaktadır. TBS formları daha fazla kullanılmaktadır. Uyarım beynin kendi ritmine uygun frekansta, teta formu kullanılarak yapılmaktadır. TBS protokollerinin sonuçları kıyaslandığında, basit r TMS protokollerinin sonuçlarına göre daha tutarlıdır, muhtemelen TBS da verilen uyarım yoğunluğu ve sayısı uygulanan darbeler yaklaşık olarak eşittir (50).

"Theta burst stimölasyon (TBS)", 200 ms'lik (5 Hz) bir ISI ile tekrarlanan yüksek frekanslı stimölasyon burstlerini (50 Hz'de 3 pulse) içerir. *"Intermittant TBS (i TBS)"* Aralıklı TBS protokolünde, burstler 2s için verilir, ardından her 10 s'de bir tekrarlanmaktadır (2 s TBS, ardından 8 s'lik bir duraklama).

"Continuous TBS (c TBS)" Devamlı TBS protokolünde, burstler herhangi bir duraklama olmaksızın 40 saniye boyunca tekrarlanmaktadır. i TBS protokolünün uygulandığı kortikal alana fasilitatör etkili olduğu, c TBS protokolünün ise uygulandığı kortikal alana inhibitör etkili olduğu bilinmektedir.

"Paired associative stimölasyon (PAS) protokollerinde çift uyarılar belli ISI aralıklarıyla verilmektedirler. Bunun için periferik elektriksel bir uyarıma TMS

birleştirilerek verilmektedir. 1,5 ms ISI ile fasilitatör etki sağlanırken, 3-100ms ISI değeri ile inhibitör etki elde edilmektedir.



Şekil 2.3. r TMS protokollerinin görseli olarak özetlenmiştir. (51) numaralı kaynaktan alınmıştır.

Görsel Korteks ile Diğer Kortikal Alanların TMS ile Bağlantısallık Değerlendirilmeleri

TMS çift uyarımlarıyla kortikokortikal bağlantısallık değerlendirilmesi değişik bölgelerin arka arkaya uyarılmasıyla mümkündür. Bu amaçla en çok motor korteks ve oksipital korteks bağlantısallığı değerlendirilmiştir. Koşullandırılmış uyarın fosfen elde edilen bölgeden uygulanarak, motor korteksten yapılan uyarana yanıtlar üzerine etkileri değerlendirilmektedir. Sağlıklı bireylerde motor korteks ve oksipital korteksten çiftli uyarın ile yapılan bir çalışmada 18-40 msn "*interstimulus interval- ISI*" aralığında supresyon olduğu gözlenmiştir. Bu uyarım için fosfen eşik değerinin altındaki TMS şiddetleri kullanılmaktadır. Gözlerin kapalı ya da açık olması değerlendirmeyi bozmamaktadır (52-54).

İşitsel ya da görsel motor bir görev esnasında ise bu 40 msn den sonraki ISI aralıklarında gözlenen inhibisyon ortadan kalkıp, fasilitasyon olarak gözlenmektedir (55).

Fotoparoksizmal yanıtları olan epilepsi hastalarında ise bu fizyolojik baskılanmanın defektif olduğu gösterilmiştir (56).

Fosfen Eşik Belirlenmesi

Fosfen ilk olarak oksipital korteksten elektriksel uyarımla ortaya çıkarılmıştır (57). TMS ile de oksipital kortikal yapılardan ortaya çıkarmak mümkündür (58). Yapılan ilk çalışmalarda görsel korteksin elektriksel akımla uyarılarak görme engelli bireylerde basit ışık saçmaları şeklinde olan fosfenlerin ortaya çıktığı bilinmektedir (12, 59). Görsel sistemin TMS ile uyarılmasındaki prensipler motor korteksteki ile benzerdir. Görsel sistemin bobinle uyarılması, zamanı, uyarım şekli, transinaptik I- şeklinde olan form, direkt uyarım şeklinden D şeklinden daha fazladır (60).

Flaş görsel uyarınlarla koşullanmış tekli motor TMS uyarımı sağlanan bir çalışmada görsel uyarım ve motor manyetik uyarımlar arası zaman 40-60 ms altında

veya 120-140ms üzerindeyse görsel kortekste baskılanma görülmemektedir. 40-60 msn aralıkta ise TMS motor yanıtlarında inhibisyon gerçekleşmektedir (61).

Daha önce belirtilmiş başka çalışmada ise oksipital ve motor korteks arasında bağlantısallık çift bölgeden, ayrı ayrı uyarımın sağlanması ile 40 msn ISI aralığında inhibisyon gözlemlendiği saptanmıştır (55).

Bir ekran önüne oturtularak gösterilen rastgele harfler ve 80-120 ms arası koşullandırılmış oksipital korteks TMS uyarılarıyla bireylerde harflerin görülmediği saptanmıştır (62). Bu bulgulara göre TMS ile görsel sistemin inhibisyonunu sağlamak için uyarı sayılarını minimuma indirip uyarımlar arası zamanlamanın ayarlanması daha etkin inhibisyon sağlayabilmektedir (63).

Optik nörit geçiren hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda görsel uyarım ve TMS ile oksipital korteksin uyarılması karşılaştırıldığında, her iki grupta görsel uyarımdan belli bir süre sonra TMS uygulanırsa gösterilen harfler görülmemeye başlamaktadır. Sağlıklı bireylerde bu gecikme 60 ile 100 milisaniye arasında bulunurken, hasta gruptaki katılım 80-140 msn'ye kadar uzamaktadır. Bu zaman VEP P100 latansı ile de ilişkili olarak bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde görsel bastırma zamanı, görsel uyarı parlaklığı gibi parametrelerle de ilgilidir (64).

Tekli TMS ile görsel inhibisyonun, kalkan kortekste UDİ sebebiyle geliştiği hipotez edilmektedir. UDİ manyetik uyarımdan birkaç milli saniye sonra ortaya çıkarak, bu da görsel uyarımın erken işleme zamanına denk gelmektedir. Bu hipotezi desteklemek için GABA'nın etkisini potansiyelize eden antikonvülzan ajanların, inhibisyonu artırıp artırmadığını ve süresini uzatıp uzatmadığını belirlemekle test edilebilmektedir. Genikülkortikal liflerin antidromik uyarımı ile genikülat nukleusta inhibisyon veya kortikal liflerin inhibitör etkisi de olabilmektedir (63). Bireylerde TMS ile görsel korteksin inhibisyonu sağlanırken elde edilen verilerin subjektif değerlendirilmeleri ile ölçüldüğü için ortaya koymak daha zordur.

Fosfen; TMS veya transkranyal elektriksel uyarım ile oksipital korteksin uyarılması ile ortaya çıkan görme alanındaki hareketlilik, ışık parlamalarıdır. Genelde

V1 alanın uyarılması fosfen görülmesine neden olduğu söylene de V2, V3 alanların da uyarılması fosfen ortaya çıkmasına neden olmaktadır. TMS ile fosfen görülmesinin yanında görme alanının supresyonu yani skotomlar ortaya çıkması da mümkündür (65). Fosfen veya görme alanında skotom görülmesinin mekanizmaları tam netleşmemekle birlikte ilerleyen çalışmalarda bu iki durumun beyinde benzer bölgelerden uyarılmakla ortaya çıktığı belirlenmiştir.

TMS ile ortaya çıkarılan fosfenler elektrik uyarımla ortaya çıkarılan fosfenlerden farklıdır. Küçük dairesel bobinlerle ve sekiz şekilli bobinlerle fosfenleri ortaya çıkarmak zordur, ancak daha büyük dairesel bobinlerle kolayca ortaya çıkarılmaktadırlar (66).

Büyük bobinler daha derin yapıları uyatarak periferik fosfenleri ortaya çıkarmada daha başarılıdırlar. Periferik fosfenler derin kalkanin korteksin uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadırlar, bu alanda fovea temsil edilmektedir.

Fosfen oluşturulması için gerekli uyarım yoğunluğu diğer değışle fosfen eşik değeri, skotom oluşturmak için gerekli olan uyarım yoğunluğundan daha düşüktür. Fosfen ve skotomun çekirdeği aynı yere denk gelmektedir, ancak fosfen uyarı yoğunluğu daha düşük olduğu için aynı yer uyarımıyla daha önce görülmektedir. Fosfenin dokusu ve şekli genellikle sabittir, bobin aynı yarımküre üzerinde farklı görme alanlarını uyarmasına rağmen şekli değışmemektedir. Genelde 1 ile 5 arasında uyarım verilmesi ile fosfen indüklenmektedir, ancak subjektif bir veri olduğu için bireylerin öncesinde fosfenin ne olduğunu öğrenmesi gerekmektedir. Striatal ve ekstrasriatal alanların direkt olarak elektriksel subdural elektrotlarla uyarılmasıyla fosfenler arasında farklar ortaya çıkmıştır. Fosfenlerin rengi, ölçü ve hareket biçimi değerlendirildiğinde, basit formlar sırayla oksipital polde, alt oksipital girus ve striat kortekste ortaya çıkmıştır. Daha kompleks şekiller ise sırasıyla bazal temporo-oksipital, lateral temporal veya lateral temporo-oksipital kavşakların elektriksel uyarımı ile ortaya çıkmıştır. Renkli fosfenler sırasıyla çoktan aza doğru bazal oksipital, fusiform ve lingual girusta elektriksel uyarım sırasında görülmüştür (67).

Fonksiyonel MRG kullanılarak TMS ile görme korteksinin seçici olarak primer görme korteksi V1' in uyarılabilmesinin mümkün olduğu gözlenmiştir (68). Fosfen veya skotomların ortaya çıkmasını net gösteren mekanizmalar olmasa da, motor korteksi TMS ile uyarıp PET vasıtasıyla uyarılan alanlarda kan akımı değişimi değerlendirilebilmektedir.

TMS ile uyarımda V1 alanın uyarmak için anatomik işaretlenme yeri inionun 2 cm çevresinde olduğu varsayılmaktadır. Bu şekilde kortikal haritalamalarda V2 alanın daha çok uyarıldığı gösterilmiştir. f MRG'de V1 alanı işaretlenip sonrasında uyarım yapılırken bile katılımcıların yarısında V1 alanı uyarılabilmektedir. V1 alanın TMS ile seçici uyarılabilmesi için bireysel retinotopik haritalama gerekmektedir. Ayrıntılı retinotopik haritalama, MRI ile yönlendirilen uyarım, katılımcı seçimi ve bobin pozisyonlarının MRG ile seçilmesi, bireysel fonksiyonel anatomi haritaları ve TMS kaynaklı elektrik alanının hesaplanıp görsel kortekse dağılımının modelleştirilmesi gerekmektedir (3).

r TMS protokollerinin motor korteks üzerinde etkisinin yanında, non-motor korteks üzerinde de etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada oksipital korteksin uyarılabilirlik göstergesi olan fosfen eşik değerine etkisi değerlendirilmiştir. Önce katılımcıların oksipital korteksini uyararak fosfen eşik değerleri bulunmuştur. Daha sonra oksipital kortekse cTBS ve i TBS yapılmıştır. c TBS uyarım sonrasında fosfen eşik değerlerinde artış saptanmış ve i TBS uyarımı sonrasında değişiklik saptanmamıştır. Bu verilere göre c TBS oksipital kortekse etki etmekte daha etkili bir yöntemdir (69).

2.3. Görsel Sinir Sistemi ve Nörolojik Hastalıklar (63)

Migren hastaları sıklıkla görsel uyaranlara karşı hassasiyeti, fotofobi benzeri klinik görsel şikâyetlerden yakınmaktadırlar. Migrenin patofizyolojisine ilişkin çalışmalar artmasına karşın hastalığın tam lokalizasyonu ve orijini net değildir (70).

Elektrofizyolojik olarak VEP incelemelerinde migrenli hastaların p100 latansı ve amplitüt değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (71) (72, 73).

Amplitüt ya da latans değerlendirilmelerinin aksine VEP habitusyonunun migren hastalarında etkilendiği kaybolduğu belirtilmiştir. Ardışık görsel uyaran ile elde edilen VEP yanıtlarında amplitüt açısından habituasyon kaybı, yani potansiyasyon olduğu gözlenmiştir (74-76).

Bu elektrofizyolojik parametrenin sadece atak dönemlerinde değil, ataklar arası dönemlerde de anormal olduğu bilinmektedir (77).

Migrenin patofizyolojisinde trigeminovasküler sistem etkilenişinin yanında oksipital korteksin hipereksitabilitesinden de bahsedilmektedir (78). Auranın patofizyolojisinde kortikal yayılan depresyon mekanizmasının olduğu bilinmektedir (79). Görsel kortekse tekli TMS uyarımının kortikal yayılan depresyonu başlangıç safhasında durdurduğu bilinmektedir (80). Oksipital korteks üzerine tek TMS uyarısının migren atağı tedavisinde FDA onayı mevcuttur. Bu amaçla kullanılan cihazlar üretilerek hastaların kullanımına sunulmuştur (81).

Sadece VEP habituasyon kaybı değil, aynı zaman da TMS de fosfen eşik değerlerinin normal bireylere göre migren hastalarında daha düşük olduğu, yani oksipital korteks hipereksitabilitesine sahip oldukları belirlenmiştir. Auralı migren hastalarında yapılan TMS çalışmalarında fosfen eşik değerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği görülmüştür (82).

Görsel karlanma "*Visual Snow*" göreceli olarak yeni olarak tanımlanmış; migren ile ilişkili bir patolojik durumdur. Geçmiş yıllarda özellikleri migren aurasından ayırt edilerek tanımlanmıştır. Oksipital bölgenin hipereksitabilitesine özgün bulgular saptanıp; tedavi ile azaldığı bilinmektedir (7).

İnme beyin kortikal yapıların hepsini tutabildiği gibi oksipital kortikal yapıları da etkileyebilmektedir. Görsel şikâyetler, vücut yarısında gözlenen ihmal fenomenine eşlik edebilmektedir. Hastalar için daha çok motor kuvvetsizlik, spastisite gibi şikâyetler ön planda tedavi hedefi olarak belirlense de görsel şikâyetlerin muhtemel hedefi olarak kullanılması mümkündür. Bu nedenle pariyetal

ve oksipital bölgeler TMS uyarım tedavi protokolleri için motor korteks dışında hedef olan bir bölgedir (13).

Epilepsi hastalığında tetikleyicileri olarak görsel uyarılar önemli yer tutmaktadır. Fotosensitif görsel uyarana karşı nöral aktivasyonun en yaygın örneği; epilepsi hastalarının %10-20 sinde hafif ışık uyarana karşı fotoparoksizmal yanıtlar (FPY) gelişmektedir (83). Bu yanıt genel olarak idiyopatik jeneralize epilepsi, miyoklonik epilepsi, absanslı göz kapağı miyoklonik epilepsi ile yakından ilişkilidir (84). Bu yanıtların görsel sistemdeki inhibisyonunda defekt olduğu düşünülmektedir (85).

Fotik stimülasyon uygulaması elektroensefalografi çekimleri esnasında hastalara kullanılmaktadır. Fotik görsel uyarıma verilen oksipital EEG dalgalarının yanıtları hastalarda değerlendirme altına alınmaktadır. İdiyopatik jeneralize epilepsiler, fotoparoksizmal yanıtlar, oksipital lop epilepsisi için beyin oksipital kortikal bölgeleri hastalık fizyopatolojisinde önemli bölgelerdir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Bireylerin Seçimi

25 adet 15 kadın ve 10 erkek sağlıklı gönüllü birey Aralık 2021 ve Haziran 2022 tarihleri arasında çalışmaya dâhil edilmiştir. Bireylerin elektrofizyolojik ölçüm değerleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG- TMS ünitesinde uygulanmıştır. Sağlıklı bireyler herhangi bir nöropsikiyatrik hastalığın varlığı, ilaç kullanımı açısından sorgulanmıştır. Ek hastalığı olan, santral sinir sistemi ilacı kullanımı olan bireyler çalışma dışında tutulmuştur. 1 adet birey çalışma esnasında migren tanısı konulması nedeniyle çalışma dışına alınmıştır. Tüm bireyler TMS kontraendikasyonları açısından sorgulanmıştır. Ferromanyetik implantı olan, beyin operasyonu geçiren, senkop ve epileptik nöbet hikâyesi olan ya da TMS' yi tolere edemeyen bireyler çalışma dışında tutulmuştur. Beyin uyarılabilirliğini değiştirmesi nedeniyle bireylerin önceki gece uyku düzeni, sigara, alkol tüketimleri sorgulanmıştır.

Bu çalışma, KA-20104 kayıt numaralı karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrasında Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bireylerin tümüne aydınlatılmış onam formu okutularak anladığından emin olunması sağlanıp, imzalamaları istenmiştir. TMS olası yan etkileri açısından tüm bireylere bilgi verilmiştir. 18 yaş üstü ve 60 yaş altı bireyler olması ve herhangi bir nörolojik hastalığının olmaması dâhil edilme kriteri olarak belirlenmiştir. Nöropsikotropik ilaçların kullanıyor olması ve TMS'nin kontrendike olduğu durumlar dışlama kriteri olarak belirlenmiştir.

3.1.1. Çalışma Düzeni ve Deney Protokolü

Bu çalışmaya alınan bireylerin tüm ölçümleri c TBS gerçek uyarım ve sham uyarım protokolüne göre 2 ayrı oturumda gerçekleştirilmiştir. Tüm bireyler gerçek ve sham c TBS uyarımı öncesi ve sonrasında nörofizyolojik olarak VEP habituasyon ölçümleri ve fosfen eşik belirleme işlemi açısından değerlendirilmiştir.

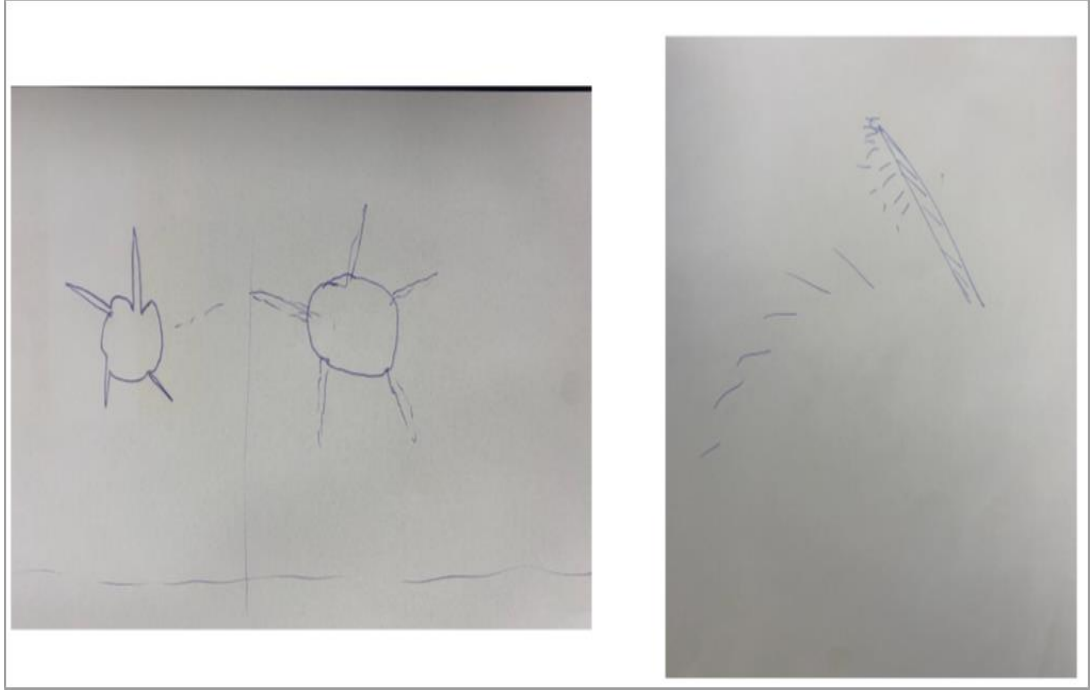
3.1.2. Nörofizyolojik Değerlendirmeler

Transkraniyal Manyetik Uyarım

Bireyler TMS esnasında karanlık bir odada rahat bir koltuğa oturmaları sağlandı. Oksipital korteks üzerinden fosfen eşik belirleme işlemi ve c TBS protokolü uygulaması TMS cihazı ile birlikte sekiz şekilli bobin (Şekil 5A) kullanılarak gerçekleştirildi.

Fosfen eşik belirleme:

Bireyler sessiz ve loş bir odada rahat bir koltukta oturur pozisyondayken değerlendirildi. Uyarım sağlanmadan önce fosfen tarifi görme alanında uyarımla fark edilen herhangi bir ışık ya da renkli parlamalar olup olmadığı konusunda eğitildiler. Tüm bireylere uyarım esnasında bu parlamaların varlığı ya da yokluğunu TMS uygulayıcısına söylemeleri belirtildi. Bireylerden bazılarının kendi çizimleriyle tarif ettikleri fosfen yanıtları Şekil 3.1’de eklenmiştir. Fosfen oluşturmak için en uygun pozisyonu belirlemek için Gerwing’in daha önce kullandığı yöntem kullanılmıştır (87).



Şekil 3.1. Çalışma esnasına bireylerin tecrübe edilen fosfen görüntülerinin örneğidir

Uyarıya başlamak için tekli supramaksimal uyarımın %20 daha azı kullanılarak uygulama yapıldı. Bobin inion üzerine sapı yukarı doğrultuda olacak şekilde yerleştirilerek 1 cm yerleşimlerle ilerletilerek fosfen gelişen bölge uygun pozisyonu bulundu. Daha sonra fosfen eşik değerini belirlemek için TMS intensitesinde % 2'lik seviyelerde azalma gerçekleştirilerek 10 ardışık olarak yanıtın 5'inde fosfen geliştirilen şiddet seviyesine kadar inildi. Fosfen eşik değeri (**EŞİK**) cTBS ve sham seanslarından önce (**PRE_cTBS-EŞİK** ve **PRE_SHAM-EŞİK**) ve sonrası (**POST_cTBS-EŞİK** ve **POST_SHAM-EŞİK**) belirlendi.

Çalışmada iki deneysel-durum (**DURUM**) uygulanmış VEP habituasyon ölçümleri her iki durum öncesi ve sonrası gerçekleştirilmiştir.

Deneysel-durumlar

Continuous Theta Burst Stimulation (cTBS):

cTBS protokolü fosfen belirlenen oksipital loptaki merkezin olduğu lokalizasyondan uygulandı. Uyarım yoğunluğu fosfen eşik değerinin % 80'i olarak

belirlendi. Tüm uyarım protokolü 40 sn sonra sonlanacak şekilde 200 msn intervallerle 50 Hz frekansındaki 3'lü triplet uyarımların (Triplet uyarılar 5 Hz frekansında) olacak şekilde toplam 600 uyarım sağlandı (84).

Sham TMS Uyarımı:

Sham uyarım elde etmek için bireylerin oksipital lopta skalp üzerine sekiz şekilli bobin 90°açı ile yerleştirildi. Böylece bireylerin gerçek uyarım olmadan TMS' nin aynı sesini duymasını ve hissetmesi sağlandı.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)

Görsel uyarılmış potansiyellerin latans ve amplitüt ölçümleri Keypoint (Danimarka) EMG cihazı ile sağlandı. VEP değerlendirmesi de sessiz, ışığı azaltılmış bir odada bireyler rahat bir koltukta oturur pozisyondayken uygulandı. VEP uyarımı sağlayan ekran ile birey arasındaki mesafe 50 cm olarak şekilde ayarlandı. (Şekil2) 12X16 boyutunda Patern VEP checkboard (dama tahtası) (Şekil 5B) uyarım sağlayan, ortalama ışım (luminesans) seviyesi 100cd/m² olan ekran, Keypoint cihazı ile çalıştırıldı. Sağ gözden başlayarak her göz, diğer göz pamuk ile kapatılmış şekilde uyarıldı. Bireyler uyarım başladıktan sonra ekran ortasındaki fiksasyon noktasına bakmaları konusunda uyarıldı. VEP kayıtlamaları Ag/AgCl göbekli "cup" şekilli yüzeyel elektrotlar kullanılarak gerçekleştirildi. Oz aktif elektrot olarak inion 1 cm yukarisına, referans elektrot olarak Cz midsagital hatta konuldu. Toprak elektrotu bireylerin boynuna yerleştirildi. Filtreleme işlemi 1-100 Hz band-pass filitre ile uygulandı. Uyarım frekansı 3.1 Hz olarak ayarlandı.

Arka arkaya durdurulmaksızın 100'erli ortalaması alınmış bloklar halinde 1000 adet VEP kaydı elde edildi. 1. Blok (**BLOK1**), 5.Blok (**BLOK5**) ve 10. Bloklardan (**BLOK10**) elde edilmiş N75 dalga latansı (**N75_LAT**), P100 dalga latansı (**P100_LAT**) ve N75-P100 latanslar arası tepeden tepeye ölçülen maksimal Amplitüt (**P100_AMP**) ölçümleri gerçekleştirilerek iki deney durumu (**cTBS** ve **SHAM**) uygulaması öncesi (**PRE**) ve sonrası (**POST**) aşağıdaki VEP habituasyon parametreleri elde edildi

2. Sağ (R) göz uyarımı ile cTBS öncesi (PRE_cTBS) ve sonrası (POST_cTBS) elde edilen parametreler

- i. *PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1*
- ii. *PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK5*
- iii. *PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK10*
- iv. *PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1*
- v. *PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK5*
- vi. *PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK10*
- vii. *PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1*
- viii. *PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK5*
- ix. *PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK10*
- x. *POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1*
- xi. *POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK5*
- xii. *POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK10*
- xiii. *POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1*
- xiv. *POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK5*
- xv. *POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK10*
- xvi. *POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1*
- xvii. *POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK5*
- xviii. *POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK10*

Habitüasyon oranı olarak bu parametrelerden elde edilen 5. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK5**) ile 10. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK10**) hesaplanarak da aşağıdaki parametreler elde edildi.

- i. *PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- ii. *PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- iii. *PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- iv. *PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- v. *PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*

- vi. *PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*
- vii. *POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- viii. *POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- ix. *POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- x. *POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- xi. *POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- xii. *POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*

2. Sol (L) gözlerin uyarımı ile cTBS öncesi (**PRE_cTBS**) ve sonrası (**POST_cTBS**) elde edilen parametreler

- i. *PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1*
- ii. *PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK5*
- iii. *PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK10*
- iv. *PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1*
- v. *PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK5*
- vi. *PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK10*
- vii. *PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1*
- viii. *PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK5*
- ix. *PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK10*
- x. *POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1*
- xi. *POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK5*
- xii. *POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK10*
- xiii. *POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1*
- xiv. *POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK5*
- xv. *POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK10*
- xvi. *POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1*
- xvii. *POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK5*
- xviii. *POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK10*

Habituasyon oranı olarak bu parametrelerden elde edilen 5. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK5**) ile 10. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK10**) hesaplanarak da aşağıdaki parametreler elde edildi.

- i. *PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- ii. *PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- iii. *PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- iv. *PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- v. *PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- vi. *PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*
- vii. *POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- viii. *POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- ix. *POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- x. *POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- xi. *POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- xii. *POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*

3. Sağ (R) göz uyarımı ile SHAM öncesi (**PRE_SHAM**) ve sonrası (**POST_SHAM**) elde edilen parametreler

- i. *PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1*
- ii. *PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK5*
- iii. *PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK10*
- iv. *PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1*
- v. *PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK5*
- vi. *PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK10*
- vii. *PRE_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1*
- viii. *PRE_SHAM-R-N75_LAT-BLOK5*
- ix. *PRE_SHAM-R-N75_LAT-BLOK10*
- x. *POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1*

- xi. *POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK5*
- xii. *POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK10*
- xiii. *POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1*
- xiv. *POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK5*
- xv. *POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK10*
- xvi. *POST_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1*
- xvii. *POST_SHAM-R-N75_LAT-BLOK5*
- xviii. *POST_SHAM-R-N75_LAT-BLOK10*

Habitüasyon oranı olarak bu parametrelerden elde edilen 5. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK5**) ile 10. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK10**) hesaplanarak da aşağıdaki parametreler elde edildi.

- i. *PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- ii. *PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- iii. *PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- iv. *PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- v. *PRE_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- vi. *PRE_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*
- vii. *POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- viii. *POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- ix. *POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- x. *POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- xi. *POST_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- xii. *POST_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*

4. Sol (L) gözlerin uyarımı ile SHAM öncesi (**PRE_SHAM**) ve sonrası (**POST_SHAM**) elde edilen parametreler

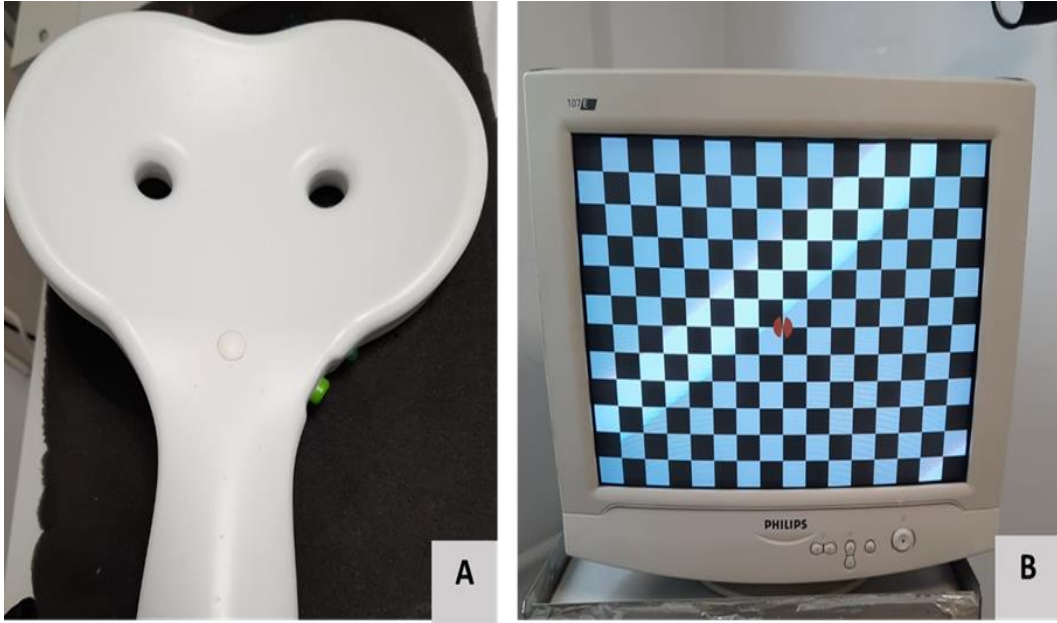
- i. *PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1*
- ii. *PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK5*

- iii. *PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK10*
- iv. *PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1*
- v. *PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK5*
- vi. *PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK10*
- vii. *PRE_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1*
- viii. *PRE_SHAM-L-N75_LAT-BLOK5*
- ix. *PRE_SHAM-L-N75_LAT-BLOK10*
- x. *POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1*
- xi. *POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK5*
- xii. *POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK10*
- xiii. *POST_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1*
- xiv. *POST_SHAM-L-P100_LAT-BLOK5*
- xv. *POST_SHAM-L-P100_LAT-BLOK10*
- xvi. *POST_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1*
- xvii. *POST_SHAM-L-N75_LAT-BLOK5*
- xviii. *POST_SHAM-L-N75_LAT-BLOK10*

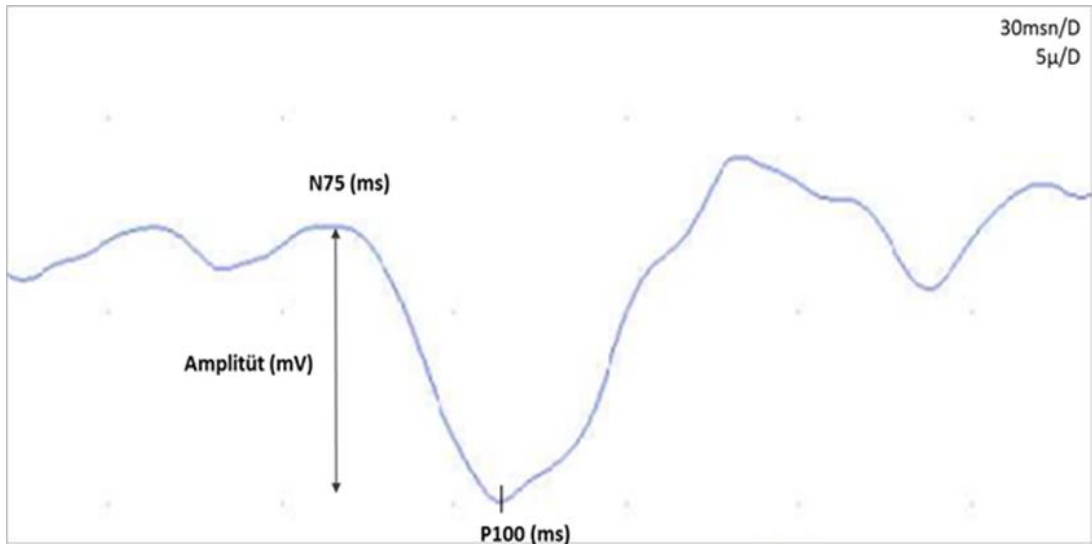
Habituasyon oranı olarak bu parametrelerden elde edilen 5. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK5**) ile 10. blok değerlerinin 1. blok değerlerine oranları (**BLOK1/BLOK10**) hesaplanarak da aşağıdaki parametreler elde edildi.

- i. *PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- ii. *PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- iii. *PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- iv. *PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*
- v. *PRE_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- vi. *PRE_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*
- vii. *POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5*
- viii. *POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10*
- ix. *POST_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK5*
- x. *POST_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK10*

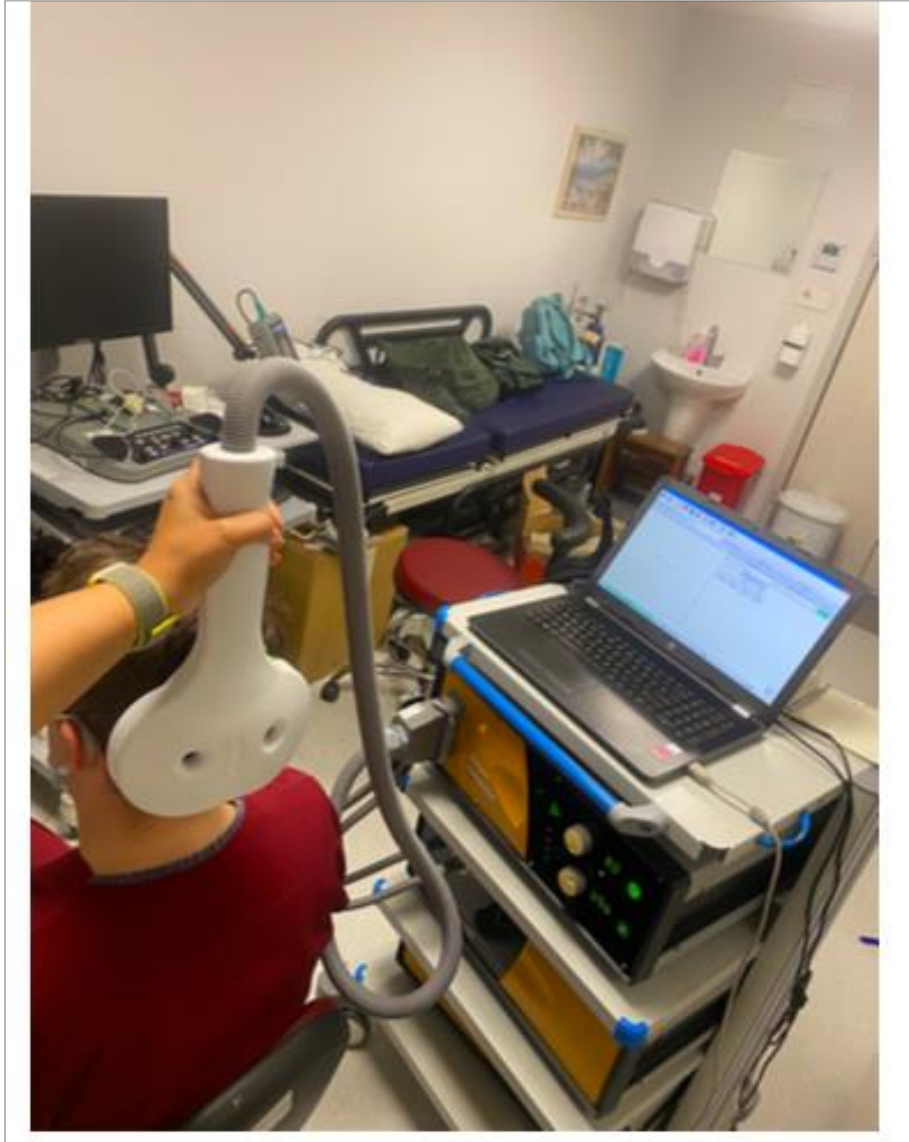
- xi. *POST_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK5*
- xii. *POST_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1/BLOK10*



Şekil 3.2. A. Sekiz şekilli TMS bobini. B. Paternli 12X16 dama tahtası görünümüne sahip katot ışın tüplü video monitörlerinden



Şekil 3.3. Hastalardan elde edilen VEP kayıtları ve kullanılan parametreler. Amplitüt, N75 latansı, P100 latansının ölçümü şekli



Şekil 3.4. Fosfen ölçümü ve c TBS esnasında 8 şekilli bobinin yerleşim şeklinin görselidir

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS v.20 paket programı kullanılmıştır. Fosfen eşik değeri ve VEP habituasyon parametreleri ile bu parametrelerden elde edilen oranlara ait değerlerin normal dağılımdan gelip gelmediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

3.2.1. Fosfen Eşik Değerlerinin ANOVA Analizi

cTBS ve SHAM uygulamalarının fosfen eşik değeri üzerine etkisinin değerlendirilmesi için 2 düzeyli 2 denek-içi faktörlü [**DURUM** (cTBS ve SHAM) ve **ZAMAN** (PRE ve POST)] tekrarlı ölçümler için varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Küresellik varsayımı Mauchly testi ile değerlendirilmiş, küresellik varsayımının sağlanmadığı koşullarda F değerlerinin hesaplanmasında Greenhouse and Geisser düzeltmesi kullanılmıştır. ANOVA da denek-içi faktörlerin (**DURUM, ZAMAN**) ana etkisinin veya etkileşiminin (**DURUM X ZAMAN**) anlamlı bulunması durumunda "Bonferroni düzeltmeli eşleştirilmiş örnekleme t-testi" kullanarak çoklu karşılaştırmalar yapılmıştır.

DeneySEL DURUM uygulamaları öncesi ve sonrası Fosfen eşik değerlerinin eşleştirilmiş örneklem testi ile karşılaştırılması

cTBS ve SHAM uygulamaları ile elde edilen fosfen eşik değerlerinde (**EŞİK**) normal dağılım sağlandıktan sonra uygulama öncesi değerleri uygulama sonrası değerleri (**PRE-cTBS-EŞİK X POST-cTBS-EŞİK** ve **PRE-SHAM-EŞİK X POST-SHAM-EŞİK**) ile eşleştirilmiş örneklem testi ile karşılaştırılmıştır.

VEP Habitüasyon Parametrelerinin ANOVA analizi

cTBS ve SHAM uygulamalarının, sağ (R) ve sol (L) gözlerden elde edilen 6 VEP habitüasyon parametresi üzerine etkisinin değerlendirilmesi için, aşağıda gösterilen parametreler kullanılarak, 6 farklı 3 denek-içi faktörlü [**DURUM** (cTBS ve SHAM), **BLOK** (BLOK1, BLOK5 ve BLOK10), **ZAMAN** (PRE ve POST)] tekrarlı ölçümler için ANOVA uygulandı.

1. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) için ANOVA da kullanılan parametreler

<i>PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1</i>	<i>PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1</i>
<i>PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK5</i>	<i>PRE_SHAM -R-P100_AMP-BLOK5</i>
<i>PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK10</i>	<i>PRE_SHAM -R-P100_AMP-BLOK10</i>

POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1 POST_SHAM -R-P100_AMP-BLOK1
 POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK5 POST_SHAM -R-P100_AMP-BLOK5
 POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK10 POST_SHAM -R-P100_AMP-BLOK10

2. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (L-P100_AMP) için ANOVA da kullanılan parametreler

PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1 PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1
 PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK5 PRE_SHAM -L-P100_AMP-BLOK5
 PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK10 PRE_SHAM -L-P100_AMP-BLOK10
 POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1 POST_SHAM -L-P100_AMP-BLOK1
 POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK5 POST_SHAM -L-P100_AMP-BLOK5
 POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK10 POST_SHAM -L-P100_AMP-BLOK10

3. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) için ANOVA da kullanılan parametreler

PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1 PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1
 PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK5 PRE_SHAM -R-P100_LAT-BLOK5
 PRE_cTBS-R-P100_LAT-BLOK10 PRE_SHAM -R-P100_LAT-BLOK10
 POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1 POST_SHAM -R-P100_LAT-BLOK1
 POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK5 POST_SHAM -R-P100_LAT-BLOK5
 POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK10 POST_SHAM -R-P100_LAT-BLOK10

4. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (L-P100_LAT) için ANOVA da kullanılan parametreler

PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1 PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1
 PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK5 PRE_SHAM -L-P100_LAT-BLOK5
 PRE_cTBS-L-P100_LAT-BLOK10 PRE_SHAM -L-P100_LAT-BLOK10
 POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1 POST_SHAM -L-P100_LAT-BLOK1
 POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK5 POST_SHAM -L-P100_LAT-BLOK5
 POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK10 POST_SHAM -L-P100_LAT-BLOK10

5. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen N75 Latansı (R-N75_LAT) için ANOVA da kullanılan parametreler

<i>PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1</i>	<i>PRE_SHAM-R-N75_LAT-BLOK1</i>
<i>PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK5</i>	<i>PRE_SHAM -R-N75_LAT-BLOK5</i>
<i>PRE_cTBS-R-N75_LAT-BLOK10</i>	<i>PRE_SHAM -R-N75_LAT-BLOK10</i>
<i>POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK1</i>	<i>POST_SHAM -R-N75_LAT-BLOK1</i>
<i>POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK5</i>	<i>POST_SHAM -R-N75_LAT-BLOK5</i>
<i>POST_cTBS-R-N75_LAT-BLOK10</i>	<i>POST_SHAM -R-N75_LAT-BLOK10</i>

6. Sol gözün uyarımı ile elde edilen N75 Latansı (L-N75_LAT) için ANOVA da kullanılan parametreler

<i>PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1</i>	<i>PRE_SHAM-L-N75_LAT-BLOK1</i>
<i>PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK5</i>	<i>PRE_SHAM -L-N75_LAT-BLOK5</i>
<i>PRE_cTBS-L-N75_LAT-BLOK10</i>	<i>PRE_SHAM -L-N75_LAT-BLOK10</i>
<i>POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK1</i>	<i>POST_SHAM -L-N75_LAT-BLOK1</i>
<i>POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK5</i>	<i>POST_SHAM -L-N75_LAT-BLOK5</i>
<i>POST_cTBS-L-N75_LAT-BLOK10</i>	<i>POST_SHAM -L-N75_LAT-BLOK10</i>

ANOVA analizlerinde küresellik varsayımı Mauchly testi ile değerlendirilmiş, küresellik varsayımının sağlanamadığı koşullarda F değerlerinin hesaplanmasında Greenhouse and Geisser düzeltmesi kullanılmıştır. ANOVA analizlerinde denek-içi faktörlerin (**DURUM, BLOK, ZAMAN**) ana etkisinin veya etkileşiminin (**DURUM X BLOK X ZAMAN**) anlamlı bulunması durumunda “Bonferroni düzeltmeli eşleştirilmiş örnekleme t-testi” kullanarak çoklu karşılaştırmalar yapılmıştır.

DeneySEL DURUM uygulamaları öncesi ve sonrası VEP Habitasyon Oran Parametre değerlerinin eşleştirilmiş örneklem testi ile karşılaştırılması

cTBS ve SHAM uygulamaları ile sağ (**R**) ve sol (**L**) gözden elde edilen habitasyon oran parametreleri (**BLOK1/BLOK5** ve **BLOK1/BLOK10**) değerlerinde normal dağılım sağlandıktan sonra uygulama öncesi değerleri (**PRE-cTBS** ve **PRE-**

SHAM) uygulama sonrası değerleri (**POST-cTBS** ve **POST-SHAM**) ile eşleştirilmiş örneklem testi ile aşağıdaki şekilde karşılaştırılmıştır.

1. cTBS uygulaması öncesi ve sonrası sağ gözden elde edilen VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri:

PRE_cTBS-R- P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-P100_AMP- BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-R- P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-R-P100_AMP- BLOK1/BLOK10
PRE_cTBS-R- P100_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-P100_LAT- BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-R- P100_LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-R-P100_LAT- BLOK1/BLOK10
PRE_cTBS-R- N75_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-N75_LAT- BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-R- N75_LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-R-N75_LAT- BLOK1/BLOK10

2. cTBS uygulaması öncesi ve sonrası sol gözden elde edilen VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

PRE_cTBS-L- P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-P100_AMP- BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-L- P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-L-P100_AMP- BLOK1/BLOK10
PRE_cTBS-L- P100_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-P100_LAT- BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-L- P100_LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-L-P100_LAT- BLOK1/BLOK10
PRE_cTBS-L- N75_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-N75_LAT- BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-L- N75_LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-L-N75_LAT- BLOK1/BLOK10

3. SHAM uygulaması öncesi ve sonrası sağ gözden elde edilen VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

PRE_SHAM-R- P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-P100_AMP- BLOK1/BLOK5
PRE_SHAM-R- P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-R-P100_AMP- BLOK1/BLOK10
PRE_SHAM-R- P100_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-P100_LAT- BLOK1/BLOK5
PRE_SHAM-R- P100_LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-R-P100_LAT- BLOK1/BLOK10
PRE_SHAM-R- N75_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-N75_LAT- BLOK1/BLOK5
PRE_SHAM-R- N75_LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-R-N75_LAT- BLOK1/BLOK10

4. SHAM uygulaması öncesi ve sonrası sol gözden elde edilen VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

PRE_SHAM-L- P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-L-P100_AMP- BLOK1/BLOK5
PRE_SHAM-L- P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-L-P100_AMP- BLOK1/BLOK10
PRE_SHAM-L- P100_LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-L-P100_LAT- BLOK1/BLOK5

PRE_SHAM-L- P100_LAT-BLOK1/BLOK10 *X POST_SHAM-L-P100_LAT- BLOK1/BLOK10*
PRE_SHAM-L- N75_LAT-BLOK1/BLOK5 *X POST_SHAM-L-N75_LAT- BLOK1/BLOK5*
PRE_SHAM-L- N75_LAT-BLOK1/BLOK10 *X POST_SHAM-L-N75_LAT- BLOK1/BLOK10*

cTBS ve SHAM uygulaması öncesi ve sonrası sağ ve sol gözden elde edilen her parametre seti için Bonferroni düzeltmesi ile p değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi $>0,0083$ ($0.05/6$) olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

25 adet ortalama yaşı 29.84 ± 4.7 yıl olan hasta çalışmaya dahil edildi. Bireylerin herhangi bir hastalık tanısı ya da ilaç kullanımı yoktu. 1 bireyin deneye katıldıktan sonra migren tanısı alması nedeniyle verileri analize katılmayıp çalışmadan dışlanmıştı. 1 sağlıklı birey VEP değerlendirmesi sonrası baş ağrısı olduğunu belirtmiştir. TMS uygulaması sonrasında yan etki tarifi yapılmamış, herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. 2 bireyde oksipital kortikal TMS uyarımı ile fosfen tariflememesi nedeniyle fosfen eşik değeri sham ve c TBS için elde edilememiştir. 2 katılımcı da ise c TBS öncesi fosfen eşik değeri elde edilirken, uyarım sonrasında maksimum TMS output değeri %100'e çıkılmasına rağmen fosfen elde edilememiştir.

4.1. Normallik Analizi

Fosfen eşik parametrelerinden

POST_cTBS-EŞİK

VEP habituasyon parametrelerinden

PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK10

PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1xP100_AMP-BLOK5

PRE_cTBS_L_P100_AMP-BLOK5

PRE_cTBS_L_P100_AMP-BLOK10

POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1

POST_cTBS-R-BLOK1_PN75_LAT

POST_cTBS_L_P100_AMP-BLOK1

POST_cTBS_L_P100_AMP-BLOK10

PRE_SHAM-R-P100_LAT-BLOK10

PRE_SHAM_L_P100_AMP-BLOK1

PRE_SHAM_L_P100_AMP-BLOK5

POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1

POST_SHAM_L_P100_AMP-BLOK1
POST_SHAM_L_P100_AMP-BLOK5
POST_SHAM_L_P100_AMP-BLOK10

VEP habituasyon oran parametrelerinden

PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5
PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10
POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5
POST_cTBS-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK10
POST_cTBS-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK10
PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10
PRE_SHAM-R-PN75_LAT-BLOK/BLOK5
PRE_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK10
POST_SHAM-R-P100_LAT-BLOK1/BLOK10
POST_SHAM-R-PN75_LAT-BLOK1/BLOK5
POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5
POST_SHAM-L-P100_LAT-BLOK1/BLOK5
POST_SHAM-L-PN75_LAT-BLOK1/BLOK5
POST_SHAM-L-PN75_LAT-BLOK1/BLOK10

parametreleri normal dağılım göstermiyordu.

ANOVA analizlerinde kullanılmak üzere tüm eşik parametrelerine karşıt dönüşüm ($1/x$: "Reciprocal Transformation"), VEP habituasyon ve VEP habituasyon oran parametrelerine ise logaritmik dönüşüm uygulandı.

4.2. Tanımlayıcı İstatistikler

Bireylerin cTBS öncesi (PRE-cTBS-EŞİK) ve sonrası (POST-cTBS-EŞİK) ve SHAM öncesi (PRE-SHAM-EŞİK) ve sonrası (POST-SHAM-EŞİK) fosfen eşik değerleri Tablo 4.1 gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bireylerin c TBS – sham öncesi ve sonrası Fosfen eşik değerleri

FOSFEN EŞİK DEĞERLERİ (Ortalama ± Standart Hata)			
<i>PRE_cTBS-EŞİK</i>	<i>POST_cTBS-EŞİK</i>	<i>PRE_SHAM-EŞİK</i>	<i>POST_SHAM-EŞİK</i>
66.3 ± 1.5	72.96 ± 2.27	65.29 ± 1.57	64.13 ± 1,57

VEP Parametrelerinin Sonuçları:**c TBS öncesi VEP parametreleri:**

Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 7.56 ± 0.64 mV, 7.22 ± 0.62 mV, 7.18 ± 0.68 mV' tur. Blok1/Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.11 ± 0.07 ve $1.12 \pm 0.06'$ dir. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 103 ± 1.28 ms, 105.76 ± 1.33 ms, 104.69 ± 1.48 ms'dir. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 70.83 ± 1.23 ms, 71.66 ± 1.2 ms, 72.36 ± 1.35 ms'dir.

Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 7.1 ± 0.69 mV, 6.86 ± 0.69 mV, 6.12 ± 0.61 m V' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.09 ± 0.07 ve $1.28 \pm 0.11'$ dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 103.8 ± 1.26 ms, 104.53 ± 1.27 ms, 104.2 ± 1.4 ms'dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 71.14 ± 1.17 ms, 72.14 ± 1.2 ms, 72.69 ± 1.12 ms'dir.

c TBS sonrası VEP parametreleri

Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 8.39 ± 0.56 mV, 7.34 ± 0.62 mV, 7.5 ± 0.51 m V' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.23 ± 0.09 ve $1.12 \pm 0.05'$ dir. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 103.46 ± 1.3 ms, 104.1 ± 1.39 ms, 104.73 ± 1.33 ms'dir. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 71.39 ± 0.82 ms, 71.76 ± 1.16 ms, 70.86 ± 1.05 ms'dir.

Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 7.13 ± 0.61 mV, 7.5 ± 0.71 mV, 7.02 ± 0.52 m V' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 0.99 ± 0.04 ve $1.04 \pm 0.06'$ dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok

P100 latansları 103.76 ± 1.19 ms, 104.2 ± 1.03 ms, 103.39 ± 1.44 ms'dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 70.8 ± 1.06 ms, 70.96 ± 0.88 ms, 70.9 ± 0.99 ms'dir.

Sham öncesi VEP parametreleri

Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 8 ± 0.56 mV, 7.18 ± 0.48 mV, 6.56 ± 0.48 mV' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.12 ± 0.03 ve 1.28 ± 0.09 ' dur. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 105.82 ± 1.82 ms, 105.36 ± 1.44 ms, 105.96 ± 1.44 ms'dir. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 71.66 ± 1.03 ms, 71.86 ± 1.09 ms, 70.94 ± 1.18 ms'dir.

Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 7.28 ± 0.6 mV, 6.92 ± 0.71 mV, 6.84 ± 0.45 mV' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.15 ± 0.07 ve 1.09 ± 0.06 ' dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 106.17 ± 1.54 ms, 106.14 ± 1.41 ms, 105.46 ± 1.57 ms'dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 71.96 ± 0.9 ms, 72.91 ± 1.14 ms, 72.26 ± 1.12 ms'dir.

Sham sonrası VEP parametreleri

Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 7.92 ± 0.57 mV, 7.38 ± 0.61 mV, 7.22 ± 0.55 mV' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.14 ± 0.07 ve 1.17 ± 0.07 ' dur. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 104.78 ± 1.71 ms, 104.93 ± 1.48 ms, 105.59 ± 1.43 ms'dir. Sağ gözden elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 71.12 ± 1.35 ms, 71.17 ± 1.14 ms, 71.86 ± 1.33 ms'dir.

Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok amplitüt değerleri sırayla 6.82 ± 0.65 mV, 6.35 ± 0.58 mV, 6.61 ± 0.56 mV' tur. Blok1 /Blok 5 amplitütü, Blok 1/Blok10 amplitütü oranları sırayla 1.17 ± 0.13 ve 1.05 ± 0.06 ' dir. Sol gözden elde edilen 1.,5.10. blok P100 latansları 106.03 ± 1.53 ms, 104.87 ± 1.4 ms, 105.5 ± 1.51 ms'dir. Sol gözden

elde edilen 1.,5.10. blok N75 latansları 72.98 ± 1.08 ms, 72.68 ± 1.15 ms, 72.24 ± 1.08 ms' dir.

Bireylerin cTBS öncesi (PRE-cTBS) ve sonrası (POST-cTBS) ve SHAM öncesi (PRE-SHAM) ve sonrası (POST-SHAM) BLOK1, BLOK5 ve BLOK10'da elde edilen VEP habituasyon parametrelerine ait (**P100_AMP**, **P100_LAT** ve **N75_LAT**) ortalama ve standart hata değerleri ve bu değerlerden elde edilen BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. BLOK 1-5-10 amplitüt ve BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri

	P100 AMPLİTÜTÜ (Ortalama ± Standart Hata)							
	SAĞ				SOL			
	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM
BLOK1	7.56 ± 0.64	8.39 ± 0.69	8 ± 0.56	7.92 ± 0.57	7.1 ± 0.69	7.13 ± 0.61	7.28 ± 0.6	6.82 ± 0.65
BLOK5	7.22 ± 0.62	7.34 ± 0.62	7.18 ± 0.48	7.38 ± 0.61	6.86 ± 0.69	7.5 ± 0.71	6.92 ± 0.71	6.35 ± 0.58
BLOK10	7.18 ± 0.68	7.5 ± 0.51	6.56 ± 0.48	7.22 ± 0.55	6.12 ± 0.61	7.02 ± 0.52	6.84 ± 0.45	6.61 ± 0.56
BLOK1/BLOK5	1,11 ± 0,07	1,23 ± 0,09	1,12 ± 0,03	1,14 ± 0,07	1,09 ± 0,07	0,99 ± 0,04	1,15 ± 0,07	1,17 ± 0,13
BLOK1/BLOK10	1,12 ± 0,06	1,12 ± 0,05	1,28 ± 0,09	1,17 ± 0,07	1,28 ± 0,11	1,04 ± 0,06	1,09 ± 0,06	1,05 ± 0,06

Tablo 4.3. BLOK 1-5-10 P100 latansı ve BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri

	P100 LATANSI (Ortalama ± Standart Hata)							
	SAĞ				SOL			
	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM
BLOK1	103.8 ± 1.28	103.46 ± 1.3	105.82 ± 1.82	104.78 ± 1.71	103 ± 1.26	103.76 ± 1.19	106.17 ± 1.54	106.03 ± 1.53
BLOK5	104.53 ± 1.27	104.1 ± 1.39	105.36 ± 1.44	104.93 ± 1.48	105.76 ± 1.33	104.2 ± 1.03	106.14 ± 1.41	104.87 ± 1.4
BLOK10	104.2 ± 1.48	104.73 ± 1.33	105.96 ± 1.44	105.59 ± 1.43	104.69 ± 1.4	103.39 ± 1.43	105.46 ± 1.57	105.5 ± 1.51
BLOK1/BLOK5	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	0,97 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	1,01 ± 0,01
BLOK1/BLOK10	1 ± 0,01	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01	0,99 ± 0,01	0,99 ± 0,01	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,01

Tablo 4.4. BLOK 1-5-10 N75 latansı ve BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarının ortalama ve standart hata değerleri

	N75 LATANSI (Ortalama ± Standart Hata)							
	SAĞ				SOL			
	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM
BLOK1	70.83 ± 1.23	71.39 ± 0.82	71.66 ± 1.03	71.12 ± 1.35	71.4 ± 1.17	70,8 ± 1,06	71.96 ± 0.9	72.98 ± 1.08
BLOK5	71.66 ± 1.2	71.76 ± 1.16	71.86 ± 1.09	71.17 ± 1.14	72.14 ± 1.11	70,96 ± 0,88	72.91 ± 1.14	72.68 ± 1.15
BLOK10	72.36 ± 1.35	70.86 ± 1.05	70.94 ± 1.18	71.86 ± 1.33	72.69 ± 1.12	70,9 ± 0,99	72.26 ± 1.12	72.24 ± 1.08
BLOK1/BLOK5	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,02	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01	0,99 ± 0,01	1,01 ± 0,02
BLOK1/BLOK10	0,98 ± 0,01	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,02	0,99 ± 0,02	0,99 ± 0,02	1 ± 0,01	1 ± 0,02	1,01 ± 0,01

4.3. Fosfen eşik değerlerinin ANOVA analizi (Tablo 4.5, Şekil 4.1)

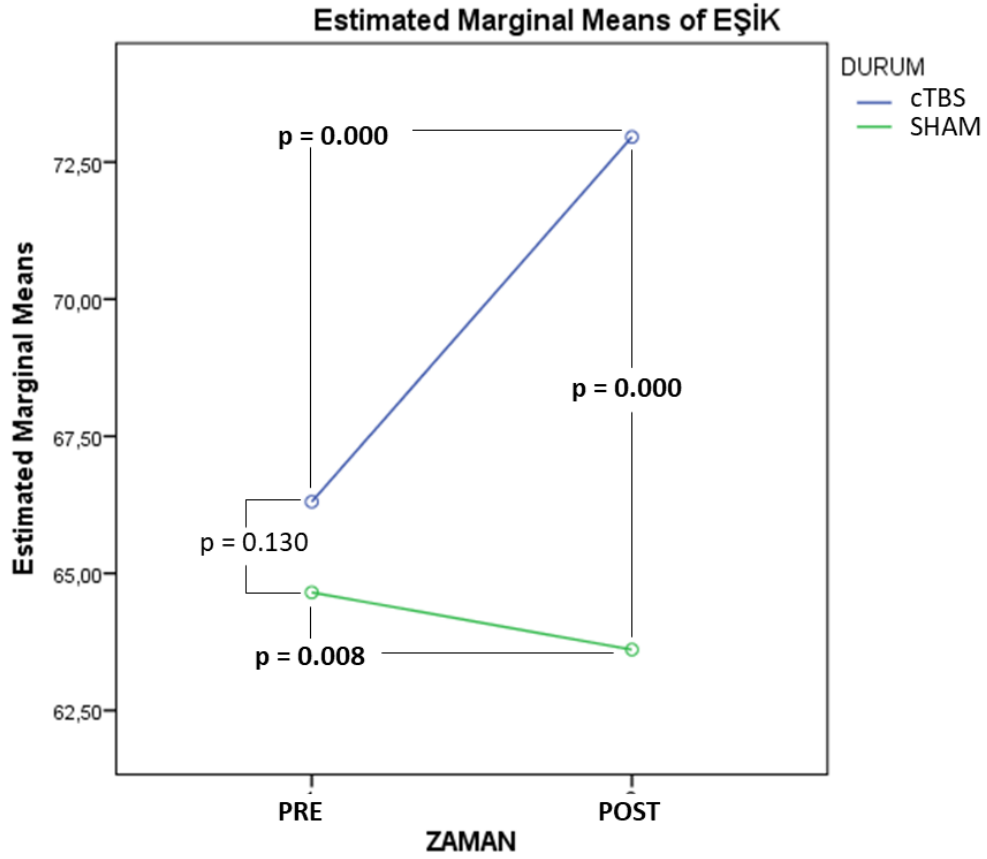
Fosfen eşik değer parametresi (**EŞİK**) üzerine **DURUM** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi (**p=0.000** ve **p=0.000**) ile **DURUM X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.000**).

Post-Hoc analizde cTBS sonrası eşik değerler (**PRE_cTBS-EŞİK**) cTBS öncesine (**POST_cTBS-EŞİK**) göre anlamlı derecede yüksek bulunurken (**p=0.000**), SHAM sonrası eşik değerler (**PRE_SHAM-EŞİK**) SHAM öncesine (**POST_SHAM-EŞİK**) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0.008**). Bu bulguyu destekler şekilde cTBS öncesi Fosfen eşik değerleri ile SHAM öncesi Fosfen eşik değerleri arası anlamlı farklılık yok iken (**p=0.130**) bireylerde cTBS sonrası Fosfen eşik değerleri ve SHAM sonrası Fosfen eşik değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmiştir (**p=0.000**).

Tablo 4.5. Fosfen eşik değerlerinin ANOVA analizi

FOSFEN EŞİK DEĞER ANOVA SONUÇLARI		
FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ		FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM
DURUM (cTBS, SHAM)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X ZAMAN
ANOVA [F(1, 22) = 18.0, p = 0.000]		[F(1, 22) = 59.484, p = 0.000]
		cTBS (PRE x POST)
		p = 0.000
		SHAM (PRE x POST)
		p = 0.008
		PRE (cTBS X SHAM)
		p = 0.130
		POST (cTBS X SHAM)
		p = 0.000

Post hoc analiz p değerleri

**Şekil 4.1.** Fosfen eşik değerlerinin ANOVA analizi

4.4. Deneysel DURUM Uygulamaları Öncesi ve Sonrası Fosfen Eşik Değerlerinin Eşleştirilmiş Örneklem Testi ile Karşılaştırılması

cTBS uygulaması sonrası elde edilen Fosfen Eşik değerleri cTBS öncesi Fosfen Eşik değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (66.3 ± 1.5 ve 72.96 ± 2.27 , $p=0.000$). SHAM uygulaması sonrası elde edilen Fosfen Eşik değerleri SHAM öncesi Fosfen Eşik değerlerinden ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (65.29 ± 1.57 ve 64.13 ± 1.57 , $p=0.004$). (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. cTBS ve SHAM uygulaması öncesi ve sonrası fosfen eşik değerlerinin eşleştirilmiş örneklem testi ile karşılaştırılması

cTBS ve SHAM uygulaması öncesi ve sonrası Fosfen eşik değerlerinin eşleştirilmiş örneklem testi ile karşılaştırılması		
	Parametre çifti	p
PRE_cTBS-EŞİK	X POST_cTBS-EŞİK	<u>0.000</u>
PRE_SHAM-EŞİK	X POST_SHAM-EŞİK	<u>0.004</u>

4.5. VEP Habitüasyon Parametrelerinin ANOVA Analizi

4.5.1. Sağ Gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) ANOVA Sonucu

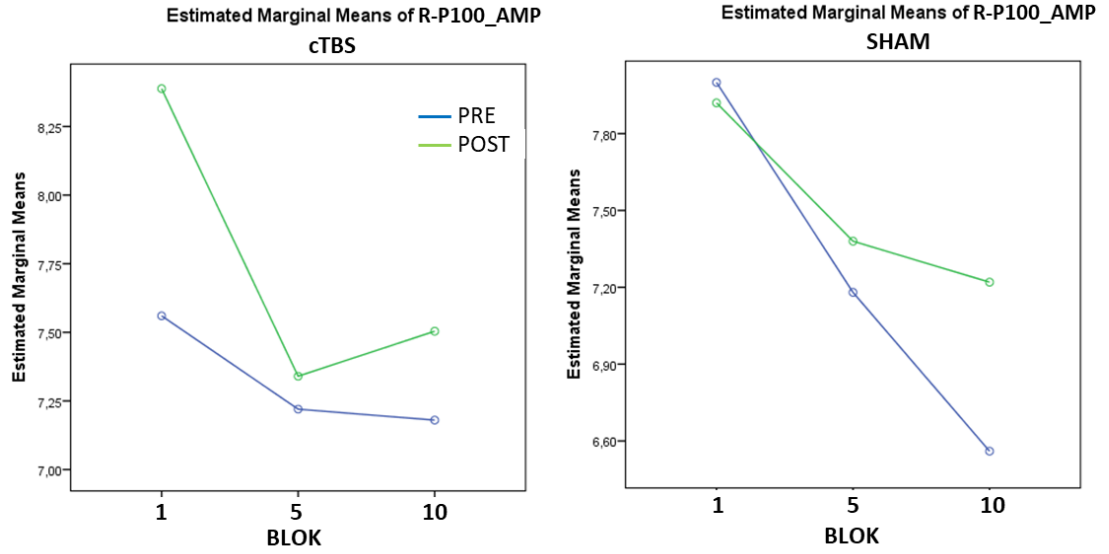
Sağ gözün uyarımı ile elde edilen **R-P100_AMP** parametresi üzerine **DURUM** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi ile **DURUM X BLOK**, **DURUM X ZAMAN**, **BLOK X ZAMAN** ve **DURUM X BLOK X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 4.7, Şekil 4.2**).

R-P100_AMP parametresi üzerine **BLOK** faktörünün ana etkisi ise anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Post-Hoc analizde **DURUM** faktöre (cTBS ve SHAM) göz ardı edildiğinde **R-P100_AMP-BLOK5** değerleri **R-P100_AMP-BLOK1** değerlerinden ($p=0.002$) ve **R-P100_AMP-BLOK10** değerleri **R-P100_AMP-BLOK1** değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.000$).

Tablo 4.7. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) ANOVA sonucu

SAĞ GÖZ UYARIMI İLE ELDE EDİLEN P100 AMPLİTÜTÜ (R-P100_AMP) ANOVA SONUÇLARI						
FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ			FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM			
DURUM (CTBS, SHAM)	BLOK (B1, B5, B10)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X BLOK	DURUM X ZAMAN	BLOK X ZAMAN	DURUM X BLOK X ZAMAN
ANOVA [F(1, 24) = 0.02, p = 0.964]	[F(2, 48) = 10.130, p = 0.001]	[F(1, 24) = 2.998, p = 0.096]	[F(2, 48) = 1.650, p = 0.203]	[F(1, 24) = 1.217, p = 0.281]	[F(2, 48) = 0.938, p = 0.398]	[F(2, 48) = 0.150, p = 0.640]
	BLOK 1 X BLOK5 p = 0.002					
	BLOK 1 x BLOK3 p = 0.000					

Post hoc analiz p değerleri



Şekil 4.2. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (R-P100_AMP) ANOVA sonucu

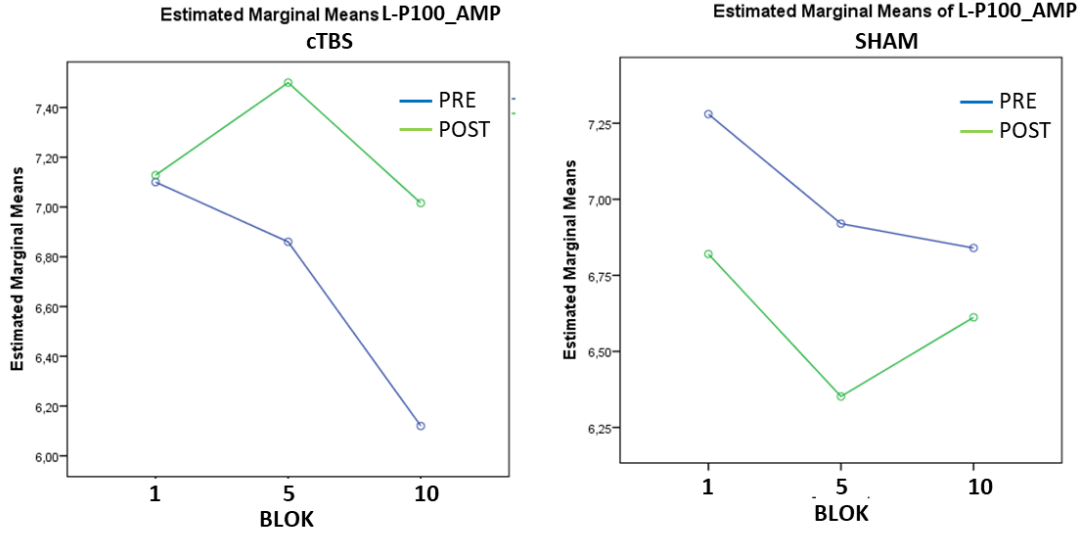
4.5.2. Sol Gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Amplitütü (L-P100_AMP) ANOVA Sonucu

Sol gözün uyarımı ile elde edilen **L-P100_AMP** parametresi üzerine **DURUM** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi ile **DURUM X BLOK**, **BLOK X ZAMAN** ve **DURUM X BLOK X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*Tablo 4.8, Şekil 4.3*).

L-P100_AMP parametresi üzerine **DURUM X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi ise anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$). Post-Hoc analizde BLOK (BLOK1, BLOK5 ve BLOK10) faktörü göz ardı edildiğinde (BLOK lar arası farklılıklar) **L-POST_cTBS-P100_AMP** değerleri **L-PRE_cTBS-P100_AMP** değerlerinden ve **L-POST_SHAM-P100_AMP** değerleri **L-PRE_SHAM-P100_AMP** değerlerinden düşük bulunmuş ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak ancak sınırda bir anlamlılık göstermiştir ($p=0.061$ ve $p=0.069$).

Tablo 4.8. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (L-P100_AMP) ANOVA sonucu

SOL GÖZ UYARIMI İLE ELDE EDİLEN P100 AMPLİTÜTÜ (L-P100_AMP) ANOVA SONUÇLARI							
ANOVA	FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ			FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM			
	DURUM (cTBS, SHAM)	BLOK (B1, B5, B10)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X BLOK	DURUM X ZAMAN	BLOK X ZAMAN	DURUM X BLOK X ZAMAN
	[F(1, 24) = 0.102, p = 0.752]	[F(2, 48) = 1.347, p = 0.270]	[F(1, 24) = 0.321, p = 0.576]	[F(2, 48) = 1.884, p = 0.163]	[F(1, 24) = 0.112, p = 0.016]	[F(2, 48) = 1.480, p = 0.138]	[F(2, 48) = 0.639, p = 0.532]
<i>Post hoc analiz p değerleri</i>					cTBS (PRE x POST) p = 0.061		
					SHAM (PRE x POST) p = 0.069		



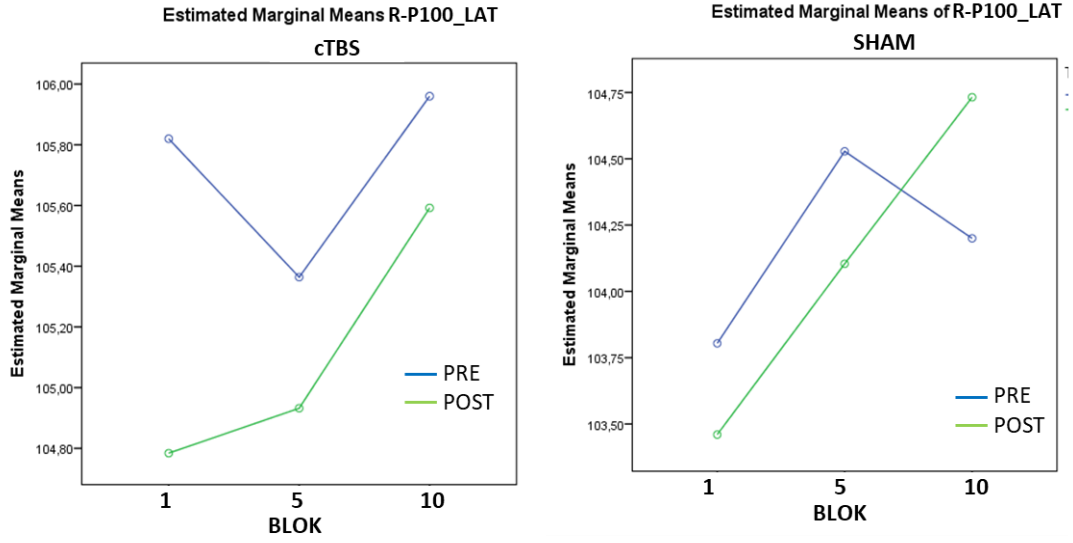
Şekil 4.3. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Amplitütü (L-P100_AMP) ANOVA sonucu

4.5.3. Sağ gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) ANOVA Sonucu

Sağ gözün uyarımı ile elde edilen **R-P100_LAT** parametresi üzerine **DURUM**, **BLOK** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi ile **DURUM X BLOK**, **DURUM X ZAMAN**, **BLOK X ZAMAN** ve **DURUM X BLOK X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 4.9**, **Şekil 4.4**).

Tablo 4.9 Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) ANOVA sonucu

SAĞ GÖZ UYARIMI İLE ELDE EDİLEN P100 LATANSI (R-P100_LAT) ANOVA SONUÇLARI							
ANOVA	FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ			FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM			
	DURUM (CTBS, SHAM)	BLOK (B1, B5, B10)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X BLOK	DURUM X ZAMAN	BLOK X ZAMAN	DURUM X BLOK X ZAMAN
	[F(1, 24) = 1.665, p = 0.209]	[F(2, 48) = 1.066, p = 0.353]	[F(1, 24) = 0.376, p = 0.546]	[F(2, 48) = 0.248, p = 0.782]	[F(1, 24) = 0.302, p = 0.588]	[F(2, 48) = 0.304, p = 0.739]	[F(2, 48) = 0.147, p = 0.864]



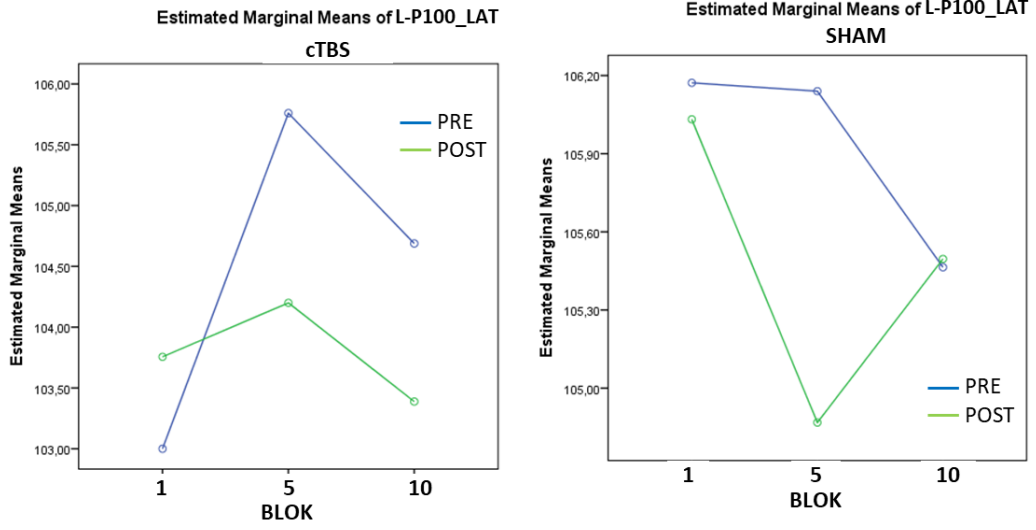
Şekil 4.4. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (R-P100_LAT) ANOVA sonucu

4.5.4. Sol Gözün Uyarımı ile Elde Edilen P100 Latansı (L-P100) ANOVA Sonucu

Sol gözün uyarımı ile elde edilen **L-P100_LAT** parametresi üzerine **DURUM**, **BLOK** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi ile **DURUM X BLOK**, **DURUM X ZAMAN**, **BLOK X ZAMAN** ve **DURUM X BLOK X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 4.10**, **Şekil 4.5**).

Tablo 4.10. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (L-P100) ANOVA sonucu

SOL GÖZ UYARIMI İLE ELDE EDİLEN P100 LATANSI (L-P100_LAT) ANOVA SONUÇLARI							
FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ			FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM				
	DURUM (cTBS, SHAM)	BLOK (B1, B5, B10)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X BLOK	DURUM X ZAMAN	BLOK X ZAMAN	DURUM X BLOK X ZAMAN
ANOVA	[F(1, 24) = 2.971, p = 0.098]	[F(1, 48) = 0.415, p = 0.663]	[F(1, 24) = 1.266, p = 0.272]	[F(2, 48) = 1.914, p = 0.159]	[F(1, 24) = 0.058, p = 0.812]	[F(2, 48) = 1.470, p = 0.240]	[F(2, 48) = 0.455, p = 0.637]



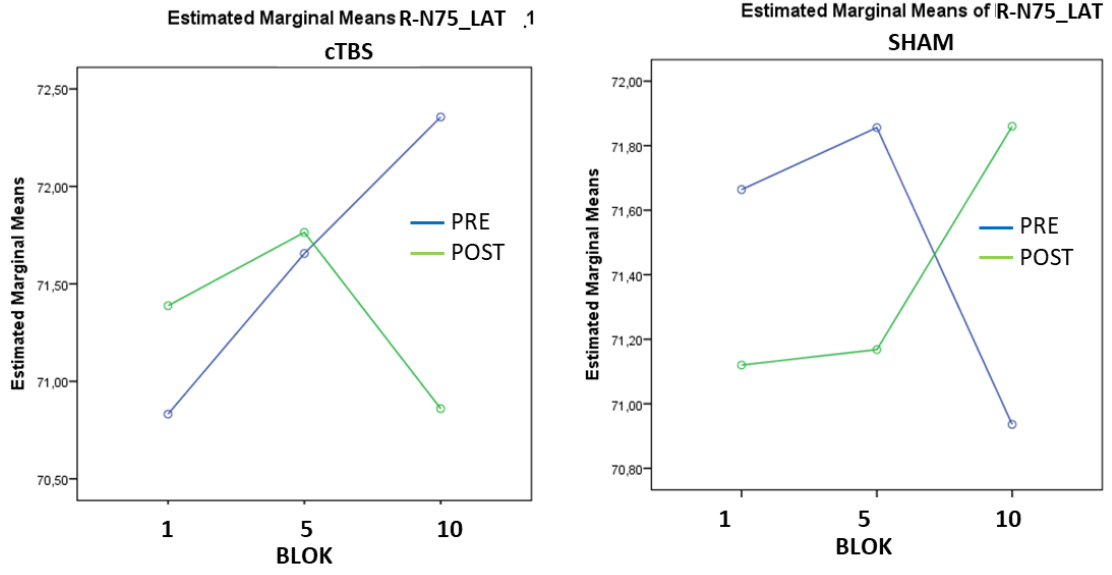
Şekil 4.5. Sol gözün uyarımı ile elde edilen P100 Latansı (L-P100) ANOVA sonucu

4.5.5. Sağ Gözün Uyarımı ile Elde Edilen N75 Latansı (R-N75_LAT) ANOVA Sonucu

Sağ gözün uyarımı ile elde edilen **R-N75_LAT** parametresi üzerine **DURUM**, **BLOK** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi ile **DURUM X BLOK**, **DURUM X ZAMAN**, **BLOK X ZAMAN** ve **DURUM X BLOK X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 4.11**, **Şekil 4.6**).

Tablo 4. 11. Sağ göz uyarımı ile elde edilen N75 LATANSI(R_N75_LAT) ANOVA sonuçları

SAĞ GÖZ UYARIMI İLE ELDE EDİLEN N75 LATANSI (R-N75_LAT) ANOVA SONUÇLARI							
FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ			FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM				
	DURUM (cTBS, SHAM)	BLOK (B1, B5, B10)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X BLOK	DURUM X ZAMAN	BLOK X ZAMAN	DURUM X BLOK X ZAMAN
ANOVA	[F(1, 24) = 0.006, p = 0.939]	[F(2, 48) = 0.330, p = 0.720]	[F(1, 24) = 0.104, p = 0.750]	[F(2, 48) = 0.126, p = 0.882]	[F(1, 24) = 0.000, p = 0.990]	[F(2, 48) = 0.062, p = 0.940]	[F(2, 48) = 1.269, p = 0.290]



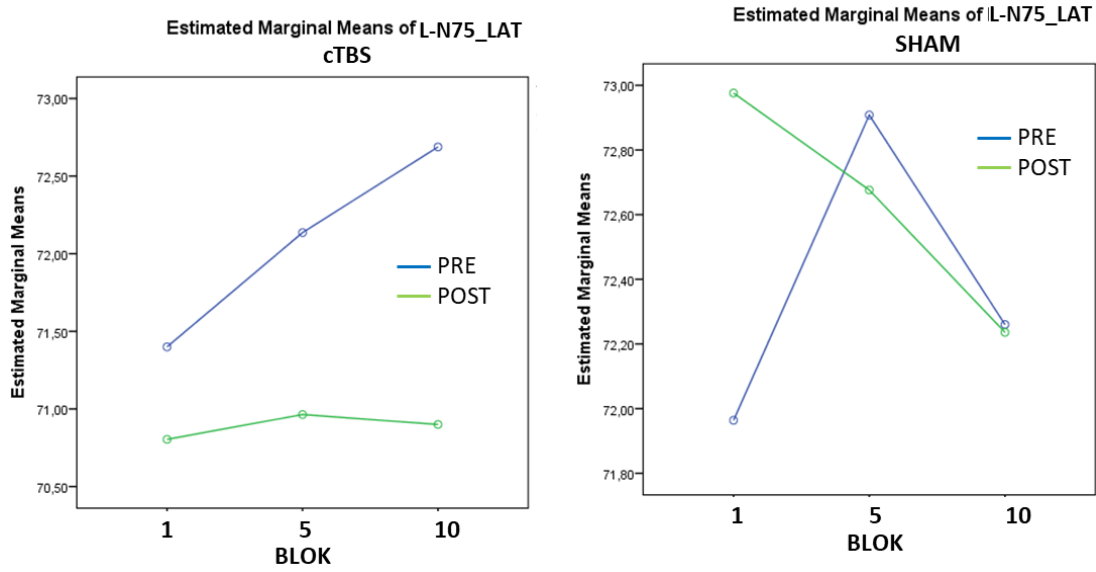
Şekil 4.6. Sağ gözün uyarımı ile elde edilen N75 Latansı (R-N75_LAT) ANOVA sonucu

4.5.6. Sol Gözden Elde Edilen N75 Latansı (L-N75_LAT-BLOK) ANOVA Sonucu

Sol gözün uyarımı ile elde edilen **L-N75_LAT** parametresi üzerine **DURUM**, **BLOK** ve **ZAMAN** faktörlerinin ana etkisi ile **DURUM X BLOK**, **DURUM X ZAMAN**, **BLOK X ZAMAN** ve **DURUM X BLOK X ZAMAN** faktörlerinin etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 4.12**, **Şekil 4.7**).

Tablo 4.12. Sol göz uyarımı ile elde edilen N75 latansı (L-N75-LAT) Anova sonuçları

SOL GÖZ UYARIMI İLE ELDE EDİLEN N75 LATANSI (L-N75_LAT) ANOVA SONUÇLARI							
FAKTÖRLERİN ANA ETKİSİ			FAKTÖRLER ARASI ETKİLEŞİM				
	DURUM (cTBS, SHAM)	BLOK (B1, B5, B10)	ZAMAN (PRE, POST)	DURUM X BLOK	DURUM X ZAMAN	BLOK X ZAMAN	DURUM X BLOK X ZAMAN
ANOVA	[F(1, 24) = 2.006, p = 0.169]	[F(2, 48) = 0.261, p = 0.771]	[F(1, 24) = 0.993, p = 0.329]	[F(2, 48) = 0.499, p = 0.610]	[F(1, 24) = 1.297, p = 0.266]	[F(2, 48) = 0.616, p = 0.544]	[F(2, 48) = 0.072, p = 0.931]



Şekil 4.7. Sol göz uyarımı ile elde edilen N75 latansı (L-N75-LAT) ANOVA sonuçları

4.6. Deneysel DURUM Uygulamaları Öncesi ve Sonrası VEP Habitasyon Oran Parametre Değerlerinin Eşleştirilmiş Örneklem Testi ile Karşılaştırılması

4.6.1. cTBS Uygulaması Öncesi ve Sonrası Sağ Gözden Elde Edilen VEP Habitasyon Oran Parametreleri Arası Eşleştirilmiş Örneklem Testlerinin Sonuçları

cTBS uygulaması öncesi ve sonrası elde edilen 5.BLOK ve 10. BLOK'ların 1. BLOK'a oransal değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. Sağ gözden elde edilen PRE_cTBS ve post_c TBS VEP habitasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

Parametre çifti		p
PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	0,333
PRE_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	0,839
PRE_cTBS-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	0,945
PRE_cTBS-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	0,468
PRE_cTBS-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,665
PRE_cTBS-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,101

4.6.2. cTBS Uygulaması Öncesi ve Sonrası Sol Gözden Elde Edilen VEP Habitasyon Oran Parametreleri Arası Eşleştirilmiş Örneklem Testlerinin Sonuçları

cTBS uygulaması öncesi ve sonrası elde edilen 5.BLOK ve 10. BLOK'ların 1. BLOK'a oransal değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. Sol gözden elde edilen PRE cTBS ve post_c TBS VEP habitasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

Parametre çifti		p
PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	0,187
PRE_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	0,083
PRE_cTBS-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	0,184
PRE_cTBS-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_cTBS-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	0,140
PRE_cTBS-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,694
PRE_cTBS-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_cTBS-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,454

SHAM uygulaması öncesi ve sonrası sağ gözden elde edilen VEP habitasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testlerinin sonuçları

SHAM uygulaması öncesi ve sonrası elde edilen 5.BLOK ve 10. BLOK'ların 1. BLOK'a oransal değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15. Sol gözden elde edilen PRE_SHAM ve POST_SHAM VEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

Parametre çifti		p
PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	0,9294
PRE_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-R-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	0,3331
PRE_SHAM-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	0,7163
PRE_SHAM-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-R-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	0,6423
PRE_SHAM-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,9932
PRE_SHAM-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-R-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,3988

4.6.3. SHAM Uygulaması Öncesi ve Sonrası Sol Gözden Elde Edilen VEP Habituasyon Oran Parametreleri Arası Eşleştirilmiş Örneklem Testlerinin Sonuçları

SHAM uygulaması öncesi ve sonrası elde edilen 5.BLOK ve 10. BLOK'ların 1. BLOK'a oransal değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**Tablo 4.16**).

Tablo 4.16. Sol gözden elde edilen PRE-SHAMVEP habituasyon oran parametreleri arası eşleştirilmiş örneklem testleri

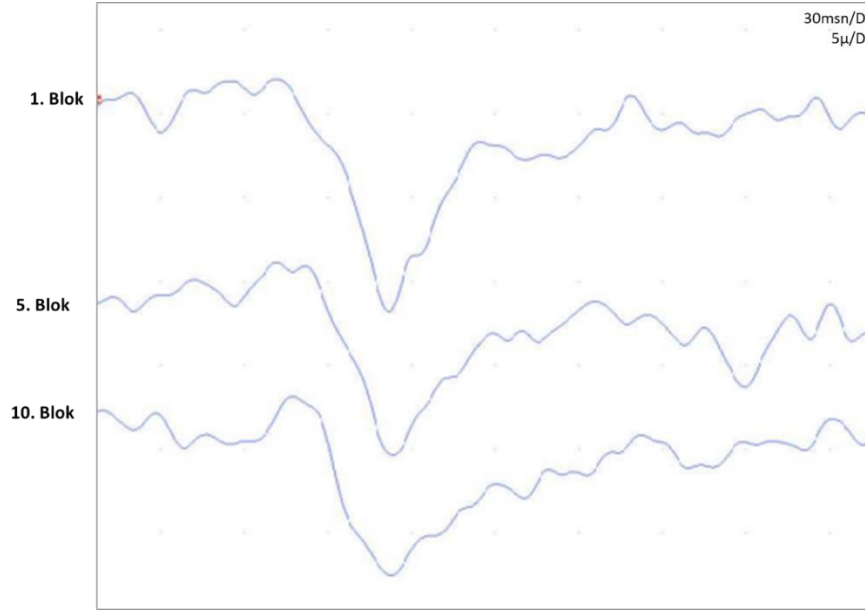
Parametre çifti		p
PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK5	0,7692
PRE_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-L-P100_AMP-BLOK1/BLOK10	0,6559
PRE_SHAM-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK5	0,3386
PRE_SHAM-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-L-P100-LAT-BLOK1/BLOK10	0,9028
PRE_SHAM-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	X POST_SHAM-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK5	0,4078
PRE_SHAM-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK10	X POST_SHAM-L-N75-LAT-BLOK1/BLOK20	0,5541

5. TARTIŞMA

Sağlıklı bireylerde görsel olarak uyarım yolu ile elde edilen VEP parametrelerinin ve oksipital korteks üzerine tekli TMS uyarımı ile elde edilen fosfen eşik değerlerinin tek seans oksipital korteks üzerine c TBS uygulaması öncesi ve sonrası ölçümleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Bunun için c TBS gerçek ve sham uyarım seansları öncesi ve sonrası için VEP habituasyon, VEP amplitüt, N75-P100 latansı ve fosfen eşik belirleme ölçümleri tamamlanmıştır. Gerek deneysel-durum faktöründen (cTBS, SHAM uygulaması) ve gerek ise zaman faktöründen (PRE, POST) bağımsız olarak (bu faktörler ile arasında etkileşim olmaksızın) ANOVA da **R-P100_AMP** parametresi üzerine **BLOK** faktörünün (BLOK1, BLOK5, BLOK10) ana etkisi anlamlı bulunmuştur. **R-P100_AMP-BLOK5** değerleri **R-P100_AMP-BLOK1** değerlerinden ve **R-P100_AMP-BLOK10** değerleri **R-P100_AMP-BLOK1** değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 5.1) Bu sonuçlar, çalışmaya katılan bireylerde sağ göz uyarımı ile VEP habituasyonunun ortaya çıktığını ancak deneysel-durumlar ve zaman faktörlerinin bu bulgu üzerinde bir farklılık oluşturmadığını göstermektedir. Yine, cTBS öncesi VEP habituasyon oran parametrelerine (BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10) ait değerlerin, cTBS sonrası aynı parametrelere ait değerlere göre anlamlı farklılık göstermemesi, cTBS uygulamasının VEP habituasyonu üzerinde bir etkisi olmadığı bulgusunu desteklemektedir.

Çalışmanın temel bulgusu olarak cTBS uygulamasının Fosfen Eşik Değerinde anlamlı derecede artışa yola açtığı gözlenmiştir. cTBS sonrası Fosfen eşik değerlerinin eşleştirilmiş örneklem testinde cTBS öncesi eşik değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunması (66.3 ± 1.5 ve 72.96 ± 2.27 , **p=0.000**) ANOVA testi ile doğrulanmıştır. SHAM sonrası Fosfen eşik değerleri ise eşleştirilmiş örneklem testinde ve ANOVA'da SHAM öncesi Fosfen eşik değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer yandan SHAM uygulaması sonrası Fosfen eşik değerindeki azalma sayısal olarak oldukça düşük olmakla birlikte (65.29 ± 1.57 ve $64.13 \pm 1,57$) istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. SHAM uygulamasında cTBS uygulamasına karşıt yönde bu küçük ama istatistiksel olarak anlamlı etkinin fizyolojik karşılığı belirsizdir. cTBS öncesi

Fosfen eşik değerleri ile SHAM öncesi Fosfen eşik değerleri arası anlamlı farklılık yok iken cTBS sonrası Fosfen eşik değerleri ile SHAM sonrası Fosfen eşik değerleri arasında anlamlı farklılığın ortaya çıkmasının esas olarak cTBS etkisi ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerde cTBS ve SHAM uygulamaları öncesi Fosfen eşik değerlerinin farklı olmaması ayrıca bu deneysel-durumların güvenilirliğini doğrulayıcı bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 5.1. Çalışmaya katılan bireylerden birinin tek gözünün uyarılması ile oluşan 1.,5. Ve 10. Bloklarına ait VEP kayıt örneği

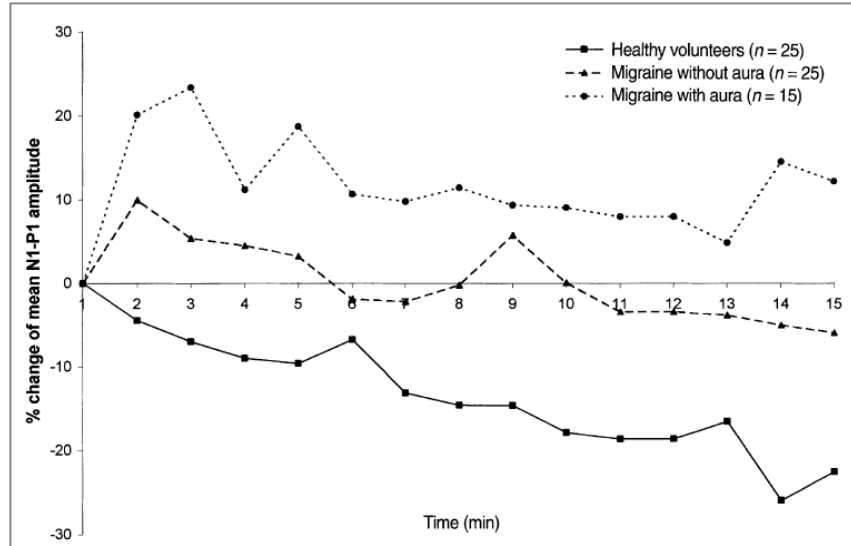
VEP amplitütleri ve habituasyon oranlarının değerlendirilmesi görsel kortikal aktivitenin uyarılabilirliğinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir. VEP latanslarının kişiden kişiye ve aynı kişi içinde oldukça fazla değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (89). Bu nedenle oksipital korteksin VEP sonuçlarından habituasyon oranı ve amplitüt ölçüm parametreleri değerlendirilmiştir. Uzun süreli görsel uyarımlarla yapılan bir çalışmada VEP habituasyonun 6. bloktan itibaren belirgin olmak üzere 10. Ve 15. tekrarlayan kayıtlı bloklarda da habituasyon gerçekleştiği belirtilmiştir (5) (Şekil 5.2). Sağlıklı bireylerde ardışık olarak devam eden görsel dama tahtası ekran ile 10-12 dakika uyarımlar sonrasında manyetik rezonans spektroskopisi görüntülerinde oksipital kortekste VEP habituasyon ile birlikte laktat seviyelerinde düşme olduğu

gözenmiştir (90). Temel olarak ardışık uyaranların metabolik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir.

VEP habituasyonun tekrarlayan uzun dönem uyarımlarına karşı serebral kortikal mekanizmaların duyusal aşırı yüklenmesine karşı koruduğu düşünülmektedir. Anormal kortikal bilgi beyin parankim hemoastazını tetiklemektedir. Görsel fotik uyarım hızlı, geçici dahi olsa glikoliz ve laktat seviyelerinde artışa sebep olmaktadır (2, 91). Daha önceki bir çalışmada görsel uyarıya ek olarak oksipital TMS uyarısının eşli olarak 25 msn aralıklarla (+25msn) verilmesi ile VEP birinci blok amplitütlerinde azalma saptanmıştır (102). Habituasyon mekanizmasında ilk kez çift uyarım verilmesinin sonuçlara etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise modülasyon için oksipital kortikal uyarılabilirlik nörofizyolojik değerlendirmesi için VEP habituasyon parametresi kullanılıp cTBS etkisi sham ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Migren gibi fizyolojik habituasyonun etkilediği hastalıklarda tekrarlayan uyarımların oksipital kortekste laktat birikimi ve metabolik bir instabilite oluşturarak kortikal yayılan depresyonu tetiklediği düşünülmektedir (92). Familial hemiplejik migren hastalarında da anormal serotonerjik sistemi etkileyen genlerin nörotransmitter yapısını değiştirerek p/q kalsiyum kanallarının etkilenmesiyle bu mekanizmanın etkilendiği düşünülmektedir (93). Migren hastalarında aynı zamanda hiperventilasyonla habituasyon bozukluğunun derinleştiği bilinmektedir. 18 migren hastasının interiktal dönemde üç dakika hiperventilasyonla artan beyinsapı-talamokortikal ağ içerisinde disritmiye bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir (94). Kortikal aktivitenin habituasyon ya da potensiyasyonu ile beyinsapı üzerinde serotonin, dopamin, noradrenalin, asetilkolin ve histamin üzerinden durumsal olarak ortaya çıkan bir kimyasal bağlantısallık olduğu düşünülmektedir (95). Beyin 4. Katmanında yer alan piramidal hücreler, internöronların duyusal kortikal alanlarla bağlantısallığı düzenli, tonik bir kortikal aktiviteye yol açmakta ve bu aktivite raphe nükleusundaki serotonerjik hücrelerle kortikal bilgi işlenmektedir (98). Raphe nükleusundan ortaya çıkan düşük interiktal aktivitesi ile migren patogenezinde rol oynadığı ve bu şekilde kortikal ağlarla serotoninin migren patogenezinde

etkilenmektedir. Bunun tekrarlayan görsel uyarımlara migrendeki habituasyon kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (99). Migrenli hastalarda lateral temporal pol üzerine anodal transkraniyal doğru akım ile uyarım sonucu habituasyon bozukluğunun düzeltilebildiği görülmüştür (96). Farmakolojik olarak da koruyucu ilaçların VEP habituasyonundaki patolojik bozulmayı düzeltebileceği bilinmektedir (7, 97). Fotoparoksizmal yanıtı olan idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında da VEP habituasyonunda azalma olduğu bilinmektedir. Bu bozulmanın antiepileptik ilaçlarla düzelmesi gösterilmiştir (100, 101). Bizim çalışmamızda ise oksipital korteks üzerine girişimsel olmayan ağrısız bir yöntem olan r TMS tek seans kullanılarak sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan c TBS R TMS protokolü VEP habituasyon parametrelerinde sham uygulamasına göre bir değişiklik sağlamamıştır. Bu elde edilen sonuçtan tek seans c TBS uygulamasının VEP habituasyon modülasyonunu sağlamada yeterli olmadığı yorumu yapılabilir. Migren de koruyucu tedavi olarak önerilen farmakolojik tedavilerin VEP habituasyon kaybını migrenli hastalarda düzeltilebildiği düşünülecek olursa daha uzun süreli çoklu seans içeren protokoller ile oluşturulmuş TMS kullanımı belirgin habituasyon modülasyonu için daha uygun olabilir.



Şekil 5.2. Migrene sahip hastalar ve sağlıklı bireylerde habituasyon değişim oranlarının blok sayısına göre değişimi gösterilmiştir. Görsel kaynak (5)'den alınmıştır

TMS uyarılarının oksipital korteks üzerinden uygulanması ile fosfenler elde edilmektedir. 2 önemli mekanizma fosfen gelişiminde tartışılmaktadır. TMS darbeleri ile optik radyasyonda talamo-kortikal aksonları aktive görsel kortekste kortikal devrelerin uyarılması (10, 11) ya da ekstrastriatal alanlardan kaynaklanan geri çıkıntı yapan lifler ve birincil görsel korteksteki nöronları hedef alınması ile geliştiği düşünülmektedir (103, 104). Fosfen ortaya çıkaran en az TMS şiddeti fosfen eşik değeri olarak belirlenmekte ve bu değer motor korteks üzerinden elde edilen MEP eşik değeri gibi uyarılabilirlik parametresi olarak değerlendirilmektedir (78, 105).

Oksipital korteksten hem elektriksel uyarımla, hem de TMS ile modülasyon yapmak mümkündür. Transkraniyal doğru akım yöntemi ile V1 uyarılabilirliğinde değişime neden olmaktadır (106, 107). R TMS ile birlikte fosfen eşik değerinin takibini göz önünde bulundurularak modülasyonun değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (108-110). 8 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada 1 Hz rTMS sonrası fosfen eşik değerlerinde yükselme olduğu gözlenmiştir. Aynı değişikliğin motor eşik değerlerde olmadığı gösterilerek bu bölgeye özgü bir inhibisyon sonrası lokal etkiden söz edilmiştir (108). Oksipital bölgeye daha önceki bir çalışmada 1 Hz uyarım sonrasında görsel algıda ve hayal etmede etkilenme olabileceği tartışılmıştır (111). Bu etkinin çalışmada kullanılan bilişsel göreve özgü olabileceği veya görsel korteks uyarılabilirliği üzerindeki daha genelleştirilmiş etkilere ikincil olabileceği tartışılmıştır. iTBS ve c TBS ile oksipital korteksin uyarımı ile sağlıklı bireylerin modüle edilerek yapılan bir çalışmada c TBS' in fosfen eşik değerini %10 oranında yükselttiği gözlenmiştir. iTBS uygulamasının ise etkisi belirgin olarak saptanmamıştır (113). Bizim çalışmamızda da fosfen eşik değerinde gerçek c TBS uyarımı sonucunda, sham uygulamasına göre yükselme saptanmıştır. Bu bulgu fosfen eşik değerinin, VEP habituasyona göre c TBS ile tek seans modülasyonundan etkilendiğini işaret etmektedir. İlginç olarak bireylerin sham uygulamasından sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde fosfen eşik değerlerinde düşme saptanmıştır. Bu bulgu fosfen eşik değerlerinin VEP ve sham işlemi esnasında ortamın ışık düzeyinin azaltılmış olması nedeniyle ortaya çıktığını düşünülebiliriz. Işık deprivasyonunun sağlıklı bireylere uygulandığı bir çalışmada ışıktan yoksun kalmanın 45 dakika sonrasında fosfen eşik

değerlerinde düşüme gözlendiği saptanmıştır. Tekrar ışığa maruziyet ile deprivasyonun öncesi düzeye döndürdükten 120 dakika sonra fosfen eşik değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada fonksiyonel MRG ile ışık deprivasyonunun 60 dakika sonrasında görsel kortekste aktivasyon olduğu saptanmıştır. 30 dakika ışıkla tekrar maruziyet ile görsel korteks aktivasyonunun normale döndüğü gösterilmiştir (112).

Anatomik ve patofizyolojik olarak görsel sinir sisteminin etkilendiği hastalarda da bu sağlıklı bireylerden elde edilen verilerin ve c TBS gibi inhibitör etkili bir r TMS protokolüne verdiği yanıtların karşılaştırılması ilerleyen çalışmaların hedefi olarak belirlenmiştir.

6. SONUÇ

1. Sağlıklı bireylerde görsel uyarı ile elde edilmiş tekrarlayan uyarılarla elde edilen VEP kayıtlarında 10.kayıtlanan bloklarda, 1.bloğa kıyasla N75-P100 amplitütünde düşme olduğu görülmüştür. Bu bulgu, geçmiş yayınlanmış çalışmalarda sağlıklı birey VEP habituasyonu ile uyumludur.
2. VEP habituasyonunun sham ve c TBS oturumlarına göre r TMS öncesi ve sonrası dönemde karşılaştırıldığında herhangi bir fark görülmemiştir. Bu tek seans c TBS' in VEP habituasyonu parametrelerine modüle edici etkisinin olmadığını göstermektedir. Tek seans uygulamanın yeterli düzeyde olmadığını düşündürmektedir.
3. Oksipital korteksin üzerinden elde edilen fosfen eşik değerleri c TBS seansında işlem öncesine göre anlamlı derecede yükselmiştir. Sham uyarımı oturumunda ise fosfen eşik değerlerinde inhibisyon saptanmıştır. Bu fosfen eşik değerinin c TBS ile modüle edilebildiğini göstermektedir. Sham oturumunda kullanılan loş ışık ortamı ya da tekrarlayan görsel uyarının fosfen eşik değerine etki ettiğini düşündürmektedir.
4. Tek seans c TBS protokolü ile modüle edilmek istenen durumlarda fosfen eşik değerinin elektrofizyolojik olarak VEP habituasyonuna göre daha takip edilebilir, hassas bir parametre olduğu yorumu yapılabilir.
5. Nörolojik hastalıklar açısından oksipital korteks c TBS uygulaması bununla birlikte öncesi sonrası değerlendirilen fosfen eşik değeri gelecekteki çalışma planlarının içine dâhil edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991;1(1):1-47.
2. Phelps ME, Kuhl DE, Mazziota JC. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science*. 1981;211(4489):1445-8.
3. Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev*. 1970;77(5):419-50.
4. Abraira VE, Ginty DD. The sensory neurons of touch. *Neuron*. 2013;79(4):618-39.
5. Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain*. 1998;121 (Pt 2):233-41.
6. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol*. 1995;2(2):115-22.
7. Unal-Cevik I, Yildiz FG. Visual Snow in Migraine With Aura: Further Characterization by Brain Imaging, Electrophysiology, and Treatment--Case Report. *Headache*. 2015;55(10):1436-41.
8. Yildiz FG, Turkyilmaz U, Unal-Cevik I. The Clinical Characteristics and Neurophysiological Assessments of the Occipital Cortex in Visual Snow Syndrome With or Without Migraine. *Headache*. 2019;59(4):484-94.
9. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.
10. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(4):288-304.

11. Cowey A, Walsh V. Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport*. 2000;11(14):3269-73.
12. Marg E, Rudiak D. Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom Vis Sci*. 1994;71(5):301-11.
13. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(6):1071-107.
14. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex (New York, NY)*. 1991;1(1):1-47.
15. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handbook of clinical neurology*. 2011;102:3-19.
16. Kaplan E. The M, P, and K pathways of the primate visual system. *The visual neurosciences*. 2004;1:481-93.
17. Spear PD, Kim CB, Ahmad A, Tom BW. Relationship between numbers of retinal ganglion cells and lateral geniculate neurons in the rhesus monkey. *Visual neuroscience*. 1996;13(1):199-203.
18. Chacko L. The laminar pattern of the lateral geniculate body in the primates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1948;11(3):211.
19. Sherman SM, Guillery R. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2002;357(1428):1695-708.
20. Cynader M, Berman N. Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*. 1972;35(2):187-201.
21. Van Buren JM, Baldwin M. The architecture of the optic radiation in the temporal lobe of man. *Brain*. 1958;81(1):15-40.

22. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex: a revision of the classic Holmes map. *Archives of ophthalmology*. 1991;109(6):816-24.
23. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of physiology*. 1962;160(1):106.
24. Tootell R, Hamilton S, Silverman M, Switkes E. Functional anatomy of macaque striate cortex. I. Ocular dominance, binocular interactions, and baseline conditions. *Journal of Neuroscience*. 1988;8(5):1500-30.
25. Livingstone MS, Hubel DH. Specificity of cortico-cortical connections in monkey visual system. *Nature*. 1983;304(5926):531-4.
26. Ungerleider LG. Two cortical visual systems. *Analysis of visual behavior*. 1982:549-86.
27. Sincich LC, Horton JC. Divided by cytochrome oxidase: a map of the projections from V1 to V2 in macaques. *Science*. 2002;295(5560):1734-7.
28. Schmolesky MT, Wang Y, Hanes DP, Thompson KG, Leutgeb S, Schall JD, et al. Signal timing across the macaque visual system. *Journal of neurophysiology*. 1998;79(6):3272-8.
29. Shipp S, Zeki S. Segregation of pathways leading from area V2 to areas V4 and V5 of macaque monkey visual cortex. *Nature*. 1985;315(6017):322-4.
30. Gross CG, Mishkin M. The neural basis of stimulus equivalence across retinal translation. *Lateralization in the nervous system*. 1977:109-22.
31. Miller EK, Desimone R. Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*. 1994:520-2.
32. Morris III HH, Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Klem GH. The value of closely spaced scalp electrodes in the localization of epileptiform foci: a study of 26 patients with complex partial seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1986;63(2):107-11.

33. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. 2010;120(1):111-9.
34. Di Russo F, Martínez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Human brain mapping*. 2002;15(2):95-111.
35. Slotnick SD, Klein SA, Carney T, Sutter E, Dastmalchi S. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clinical neurophysiology*. 1999;110(10):1793-800.
36. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta ophthalmologica*. 2010;120(1):111-9.
37. Merton P, Morton H. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285(5762):227-.
38. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1985;325(8437):1106-7.
39. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2015;58(4):208-13.
40. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2150-206.
41. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*. 1952;117(4):500.
42. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;19(4):361-70.

43. Vucic S, Ziemann U, Eisen A, Hallett M, Kiernan MC. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(10):1161-70.
44. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff B, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1996;40(3):367-78.
45. Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010;3(2):95-118.
46. Tofts P. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Physics in Medicine & Biology*. 1990;35(8):1119.
47. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(34):10867-72.
48. Malen PL, Chapman PF. Nitric oxide facilitates long-term potentiation, but not long-term depression. *Journal of Neuroscience*. 1997;17(7):2645-51.
49. Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol*. 1996;75(5):1765-78.
50. Fierro B, Brighina F, Vitello G, Piazza A, Scalia S, Giglia G, et al. Modulatory effects of low-and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *The Journal of physiology*. 2005;565(2):659-65.
51. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208-13.

52. Strigaro G, Ruge D, Chen JC, Marshall L, Desikan M, Cantello R, et al. Interaction between visual and motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study. *The Journal of physiology*. 2015;593(10):2365-77.
53. Stewart L, Walsh V, Rothwell J. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia*. 2001;39(4):415-9.
54. Rothwell JC. Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Human movement science*. 2011;30(5):906-15.
55. Strigaro G, Ruge D, Chen JC, Marshall L, Desikan M, Cantello R, et al. Interaction between visual and motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study. *J Physiol*. 2015;593(10):2365-77.
56. Strigaro G, Falletta L, Varrasi C, Rothwell JC, Cantello R. Overactive visuomotor connections underlie the photoparoxysmal response. A TMS study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1828-35.
57. Bak M, Girvin JP, Hambrecht FT, Kufra CV, Loeb GE, Schmidt EM. Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex. *Med Biol Eng Comput*. 1990;28(3):257-9.
58. Meyer BU, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R. Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1991;43:121-34.
59. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *The Journal of physiology*. 1968;196(2):479-93.
60. Burke D, Hicks RG, Stephen J. Corticospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*. 1990;425(1):283-99.

61. Cantello R, Civardi C, Cavalli A, Varrasi C, Vicentini R. Effects of a photic input on the human cortico-motoneuron connection. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(11):1981-9.
62. Corthout E, Uttl B, Ziemann U, Cowey A, Hallett M. Two periods of processing in the (circum)striate visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia.* 1999;37(2):137-45.
63. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 1998;15(4):288-304.
64. Masur H, Papke K, Oberwittler C. Suppression of visual perception by transcranial magnetic stimulation—experimental findings in healthy subjects and patients with optic neuritis. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology.* 1993;86(4):259-67.
65. Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res.* 2005;160(1):129-40.
66. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section.* 1989;74(6):458-62.
67. Lee H, Hong SB, Seo D, Tae W, Hong S. Mapping of functional organization in human visual cortex: electrical cortical stimulation. *Neurology.* 2000;54(4):849-54.
68. Salminen-Vaparanta N, Noreika V, Revonsuo A, Koivisto M, Vanni S. Is selective primary visual cortex stimulation achievable with TMS? *Human brain mapping.* 2012;33(3):652-65.

69. Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang Y-Z, Rothwell JC. Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clinical neurophysiology*. 2006;117(8):1808-13.
70. Main A, Dowson A, Gross M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1997;37(8):492-5.
71. Sand T, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia*. 2000;20(9):804-20.
72. Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine. *Journal of the neurological sciences*. 1997;145(2):177-81.
73. Kennard C, Gawel M, Rudolph NdM, Rose FC. Visual evoked potentials in migraine subjects. *Headache Today-An Update by 21 Experts*. 6: Karger Publishers; 1978. p. 73-80.
74. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide P. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology*. 1995;2(2):115-22.
75. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(10):1388-93.
76. Sándor PS, Áfra J, Proietti-Cecchini A, Albert A, Schoenen J. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *Neuroreport*. 1999;10(6):1235-8.
77. Chronicle E, Pearson A, Mulleners W. Objective assessment of cortical excitability in migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 2006;26(7):801-8.

78. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998;50(4):1111-4.
79. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117 (Pt 1):199-210.
80. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016;139(Pt 7):2002-14.
81. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-80.
82. Aurora S, Ahmad B, Welch K, Bhardhwaj P, Ramadan N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998;50(4):1111-4.
83. Verrotti A, Tocco A, Salladini C, Latini G, Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *European journal of neurology*. 2005;12(11):828-41.
84. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009;50:15-9.
85. Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Monaco F, Cantello R. Defective visual inhibition in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(4):695-704.
86. Strigaro G, Falletta L, Varrasi C, Rothwell JC, Cantello R. Overactive visuomotor connections underlie the photoparoxysmal response. A TMS study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1828-35.

87. Gerwig M, Kastrup O, Meyer B-U, Niehaus L. Evaluation of cortical excitability by motor and phosphene thresholds in transcranial magnetic stimulation. *Journal of the neurological sciences*. 2003;215(1-2):75-8.
88. Edwards M, Rounis E. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45:201-6.
89. Chiappa K. Principles of evoked potentials. Chiappa KH *Evoked Potentials in Clinical Medicine Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers*. 1997:1-30.
90. Sappey-Marini D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(4):584-92.
91. Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, et al. Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(13):5829-31.
92. Olsen TS. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):307-8.
93. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.
94. Coppola G, Curra A, Sava SL, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F, et al. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. *J Headache Pain*. 2010;11(6):497-503.
95. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*. 1990;28(5):597-613.
96. Cortese F, Pierelli F, Bove I, Di Lorenzo C, Evangelista M, Perrotta A, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *J Headache Pain*. 2017;18(1):70.

97. Ince F, Erdogan-Bakar E, Unal-Cevik I. Preventive drugs restore visual evoked habituation and attention in migraineurs. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(2):523-30.
98. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev.* 1992;72(1):165-229.
99. Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci.* 1998;5(1):10-7.
100. Algin DI, Erdinc OO. Impaired Visual Habituation in Idiopathic Generalized Epilepsy with Photosensitivity Patients. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2020;57(2):108-12.
101. Skuse NF, Burke D. Sequence-dependent deterioration in the visual evoked potential in the absence of drowsiness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;84(1):20-5.
102. Ranieri F, Coppola G, Musumeci G, Capone F, Di Pino G, Parisi V, et al. Evidence for associative plasticity in the human visual cortex. *Brain Stimul.* 2019;12(3):705-13.
103. Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W. The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(11):2015-21.
104. Pascual-Leone A, Walsh V. Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science.* 2001;292(5516):510-2.
105. Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol.* 1998;44(2):209-15.
106. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia.* 2003;41(13):1802-7.
107. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current

- stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(2):702-7.
108. Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 2000;54(7):1529-31.
 109. Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 2002;145(2):177-81.
 110. Fierro B, Brighina F, Vitello G, Piazza A, Scalia S, Giglia G, et al. Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J Physiol.* 2005;565(Pt 2):659-65.
 111. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science.* 1999;284(5411):167-70.
 112. Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, et al. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex.* 2000;10(5):529-34.
 113. Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(8):1808-13.