

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

**ÇOKLU ÖZELLİK DİZİSİ MISMATCH NEGATIVITY:  
TEST-TEKRAR TEST GÜVENİLİRLİK ÇALIŞMASI**

**Güzide ULUSKAR**

**Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**  
**2013**



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

**ÇOKLU ÖZELLİK DİZİSİ MISMATCH NEGATIVITY:  
TEST-TEKRAR TEST GÜVENİLİRLİK ÇALIŞMASI**

**Güzide ULUSKAR**

**Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Erol BELGİN**

**ANKARA**  
**2013**

Anabilim Dalı : Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı  
Program : Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Yüksek Lisans  
Programı  
Tez Başlığı : Mismatch Negativity: 5 Uyaranlı Uygulamada  
Kullanılacak Parametrelerin Test-Tekrar Test  
Çalışması  
Öğrenci Adı-Soyadı : Güzide ULUSKAR  
Savunma Sınavı Tarihi : 05.03.2013

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı/ Danışman: Prof. Dr. Erol BELGİN  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Songül AKSOY  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç Dr. Süha YAĞCIOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Yrd. Doç. Dr. Özgül ŞENKAL  
Başkent Üniversitesi

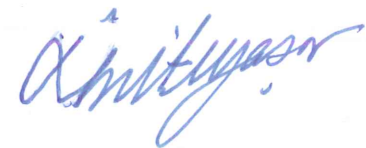


Üye: Yrd. Doç. Dr. Didem TÜRKYILMAZ  
Hacettepe Üniversitesi



ONAY:

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Enstitü Müdürü y

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgisini, deneyimini ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Erol Belgin'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince sağ duyusuyla her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Gonca Sennaroğlu'na, Tecrübe ve ilgisini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Songül Aksoy'a,

Çalışmalarına büyük bir özveri ile yardımda bulunan bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan sevgili hocalarım Doç. Dr. Süha Yağcıoğlu ve Yard. Doç. Dr. Meral Didem Türkyılmaz'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini hep hissettiren, değerli hocalarım Doç. Dr. Aydan Genç, Doç. Dr. Bilgehan Budak ve Yrd. Doç. Dr. Maviş Emel Kulak Kayıkçı'ya,

Her zaman yardım ve bilgilerini benimle paylaşan sevgili arkadaşlarım Betül Çiçek Çınar, Merve Özbal Batuk ve Fatma Esen Aydınli'ya

Yüksek lisans eğitimim süresince en yakınımda hissettiğim yol arkadaşlarım Gönül Arık, Öznur Yiğit Duran ve Şule Demirsöz'e,

Eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen sevgili Hacettepe Üniversitesi Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Bölümü Yüksek Lisans / Doktora öğrencileri ve çalışanlarına,

Çalışmama gönüllü olarak katılmayı kabul eden bütün arkadaşlarıma,

Hiç sıkılmadan tekrar tekrar, bütün sızlanmalarımı dinleyip, sevgilerini, destek ve anlayışlarını hiçbir zaman benden esirgemeyen ablama, anneme, babama ve Onur Süer'e içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Uluskar, G., Çoklu Özellik Dizisi Mismatch Negativity: Test-Tekrar Güvenilirlik Çalışması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2013.**

Mismatch negativity (MMN) 1975 yılında Nantaanen ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Bireyin dikkati ve katılımı gerekmeden işitsel uyarandaki herhangi bir farkedilebilir değişiklik sebebiyle ortaya çıkan bir işitsel uyarılmış potansiyeldir. Bir çok klinik durumda sesin kortikal düzeyde fark edilmesinin ve nöral plastisitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesinde geliştirilmiş olan çok değişken uyaranlı MMN'nin test-tekrar test değerlendirmesini gerçekleştirmek ve MMN uygulamasında güvenilir en kısa test süresini saptamaktır. Bu amaç doğrultusunda Hacettepe Üniversitesi İşitme ve Konuşma Eğitim Ünitesi elektrofizyoloji laboratuvarında 18 yaşından büyük, 24 normal bireye MMN testi yapılmıştır. Test-tekrar test arası süre bir hafta olarak alınmıştır. Uyarılar oluşturulurken, Naantanen ve ark. tarafından (2004) geliştirilen 5 değişkenli paradigma esas alınmıştır. Verilen aykırı uyarıların herbiri frekans, boşluk, şiddet, yön tayini ve süre özellikleri ile standart uyarıdan farklılık göstermektedir. Grup değerlendirmelerinde hem 10 hem 4 kayıta, beş değişken sonucunda oluşan amplitüd ve latans değerlerinde tekrar edilebilirlik gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Bireysel değerlendirmelerde ise boşluk uyarı hariç diğer dört değişken sonucunda elde edilen MMN cevaplarının, test ve tekrar test amplitüd değerleri arasında ilişki gözlenirken, hiçbir değişkene ait latans değerleri arasında ilişki gözlenmemiştir ( $p<0,05$ ). MMN'nin klinik alanlarda, davranışsal testlere ek olarak objektif bir değerlendirme aracı olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mismatch Negativity, test-tekrar test, güvenilirlik, optimal uygulama

## ABSTRACT

**Uluskar, G., Multi-feature Paradigm Mismatch Negativity: Test-Retest Reliability Study, Hacettepe University Institute of Health Sciences, Master Thesis of Audiology and Speech Pathology, Ankara, 2013.**

Mismatch negativity(MMN) was developed by Nantaaenen, and et al. at 1975. The mismatch negativity (MMN), a change-specific component of the auditory event-related potential (ERP), is elicited by any discriminable change in auditory stimulation irrespective of the subject or patient's attention or behavioural task. It provides an objective index for sound-discrimination accuracy at the cortical level and represents a neural plasticity. The present study aimed to evaluate the test retest reliability of MMN elicited by multi-feature paradigm which is developed in Hacettepe University, to determine clinical appropriateness with shorter presentation time. Twenty-four healthy volunteer subjects, all above the age 18, are taken the MMN test in Hacettepe University Audiology and Speech Pathology Department, electrophysiology laboratory. Duration of test retest was one week. 5-stimulus version of multi-feature MMN paradigma was developed according to research of Naantanen and et al. (2004). The deviant stimulus in the original 5-stimulus version ('Optimal-5') differed from the standard tones in frequency, duration, intensity, perceived location of sound origin or contained a gap in the middle of the tone. Amplitudes and latecies which are occur by five types of deviant, are found reliable in group evaluation ( $p>0,05$ ). Regarding to amplitud values for individual analysis, MMN test re-test reliability was found except for gap deviant parameter, but test-retest reliability was not found for latency values ( $p<0,05$ ). In conclusion, the test retest reliability of MMN found in this study promotes the usefulness of the MMN in clinical fields.

**Anahtar Kelimeler:**Mismatch Negativity, test retest, reliability, optimal appliance

**İÇİNDEKİLER**

	SAYFA
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Olaya İlişkin Potansiyeller	3
2.1.1. İUP Sınıflandırılması	4
2.2. Kortikal İşitsel Uyarılmış Potansiyeller	5
2.2.1. P1-N1-P2 Kompleksi	6
2.2.2. Akustik Değişim Kompleksi	8
2.2.3. P300	9
2.2.4. MMN	10
2.3. MMN ve İlişkili Bilgiler	10
2.3.1. MMN Tanımı ve Uygulanış Şekli	10



2.3.2.	MMN'nin Üretim Alanları	11
2.3.3.	MMN'nin Oluşum Mekanizmaları	12
2.3.3.1.	Model Ayarlama Hipotezi	13
2.3.3.2.	Adaptasyon Hipotezi	13
2.3.3.3.	Prediktif Kodlama	13
2.3.4.	MMN'nin Odyoloji ve Konuşma Bozukluklarında Kullanım Alanları	14
2.3.4.1.	Amplifikasyon Uygulamaları	15
2.3.4.2.	Disleksi	16
2.3.4.3.	Spesifik Dil Bozukluğu	16
2.3.4.4.	Afazi	16
2.3.4.5.	Sentral İşitsel İşleme Bozukluğu	17
2.3.5.	Çok Değişkenli MMN Uygulaması	17
3.	BİREYLER VE YÖNTEM	19
3.1.	Bireyler	19
3.1.1.	Demografik Bilgiler	19
3.1.2.	Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	19
3.2.	Yöntem	20
3.2.1.	MMN Uygulama Süreci	20
3.2.2.	İUP Kaydında Kullanılan Ekipman	20
3.2.2.1.	Uyaran Programı	21
3.2.2.2.	Uyaran Özellikleri	21

3.2.2.3.	Uyaranların Sunumu	23
3.2.2.4.	Kayıt Programı	24
3.2.2.5.	Kayıt Analizi	25
3.3.	İstatistiksel Analiz	25
4.	BULGULAR	26
4.1.	Amplitüd ve Latans Değerleri	28
4.2.	İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi Sonuçları	30
4.3.	Amplitüd ve Latans Değerlerinin Saçılım Grafikleri	32
4.4.	Amplitüd ve Latans Değerlerinin İlişki Değerlendirmeleri	38
4.5.	Çalışma Kapsamında Alınan Bütün Deneklere Ait MMN Cevapları	41
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	50

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

MMN	<i>Mismatch Negativity</i>
EEG	Elektroensefelografi
İUP	İşitsel uyarılmış potansiyel
OİP	Olaya ilişkin potansiyeller
ABR	İşitsel Beyinsapı Cevabı Testi
KİUP	Kortikal işitsel uyarılmış potansiyel
ADK	Akustik değişim kompleksi ( <i>acoustic change complex</i> )
SiİB	Sentral işitsel işleme bozukluğu
ve ark.	ve Arkadaşları
dB	Desibel
kHz	KiloHertz
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
N	Birey sayısı
%	Yüzde
Ort.	Ortalama
SS	Standart sapma
P	Yanılma olasılığı
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1	ADK Dalga Formu	8
3.1	MMN Kaydında Kullanılan Ekipmanlar	21
3.2	Aykırı ve standart uyarın sunumunun şematik gösterimi	24
3.3	10/20 Sistemine Göre Elektot Yerleşimi	24
3.4	Elektro Başlık	25
4.1	Bütün Değişkenlere Ait Standart ve Aykırı Uyarınlara Karşı Ortaya Çıkan Cevaplar (10 kayıt)	26
4.2	21 Denekten Elde Edilen, Beş Değişkene Ait MMN Cevapları (10 kayıttan)	27
4.3	21 Denekten Elde Edilen, Beş Değişkene Ait MMN Cevapları (4 kayıttan)	27
4.4	10 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Amplitüd Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri	34
4.5	4 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Amplitüd Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri	35
4.6	10 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Latans Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri	36

<b>4.7</b>	4 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Latans Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri	37
<b>4.8</b>	24 Denekten, 10 Kayıtta Kaydedilmiş Beş Değişkene Ait MMN cevapları.	42
<b>4.9</b>	24 Denekten, 4 Kayıtta Kaydedilmiş Beş Değişkene Ait MMN cevapları.	43

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
2.1.	İşitsel Uyarılmış Potansiyeller Sınıflandırma Örneği	4
3.1.	Bireylerin Demografik Özelliklerine Göre Dağılımları	19
3.2	Çalışmada Kullanılan Uyaranların Özellikleri	23
4.1	Beş Değişkene Ait MMN Cevaplarının Amplitüd ve Latanslarının Ortalamaları ile Standart Sapma Değerleri	29
4.2	10 Kayıttan Alınan Amplitüd Değerlerine Ait Veriler	30
4.3	4 Kayıttan Alınan Amplitüd Değerlerine Ait Veriler	31
4.4	4 Kayıttan Alınan Latans Değerlerine Ait Veriler	31
4.5	10 Kayıttan Alınan Latans Değerlerine Ait Veriler	32
4.6	Çalışmada Kullanılan Kısaltmaların Açıklamaları	33
4.7	10 Kayıt Sonucu Elde Edilen Amplitüdlere Ait Değerlendirmeler	38
4.8	4 Kayıt Sonucu Elde Edilen Amplitüdlere Ait Değerlendirmeler	39
4.9	10 Kayıt Sonucu Elde Edilen Latanslara Ait Değerlendirmeler	40
4.10	4 Kayıt Sonucu Elde Edilen Latanslara Ait Değerlendirmeler	40

## GİRİŞ

İç kulak aracılığı ile, işitsel yolda ilerleyen işitsel bilgi, subkortikal çekirdeklerden işitsel kortekse kadar sinirsel bir aktiviteye neden olur. Subkortikal ve kortikal seviyede işitsel bilgi şiddet ve frekans gibi sesin fiziksel özellikleri ile tanımlanır (1). Bu tanımlanma ile birlikte işitsel bilgi kısa (<100-200 msn) işitsel duyuşal hafızada ve uzun (10-20 msn) duyuşal hafızada (2) geçici olarak depolanır (3). İşitsel bilginin bu kortikal süreci, kafatasına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kortikal sinir hücrelerinin elektriksel senkron aktivitesini kaydetme tekniğı olan elektroensefelografi (EEG) ile incelenebilir (4).

Uyarının işlemlenme süreci ile ilgili sinirsel aktivite bir işitsel uyarının sunumu ile eş zamanlı kaydedilen EEG sinyallerinin averajlanması sonucu işitsel uyarılmış potansiyellerin gözlemlenip değerlendirilebilmesi mümkündür (4). Mismatch negativity (MMN) ise geç latanslı işitsel uyarılmış potansiyellerdendir (İUP). 1975 yılında Naantanen ve ark.'ı tarafından bulunmuştur ve uzun süreli işitsel duyuşal hafızanın bir göstergesidir (5). Mismatch negativity son on yılda, kortikal işlemlenme çalışmalarıyla birlikte kullanımı yaygınlaşmıştır.

MMN'nin en önemli avantajı testin pasif dinleme durumunda (bireyin sunulan uyarana dikkatini vermesinin gerekli olmadığı) yapılabilmesidir (6). Bu nedenle klinik şartlarında işitsel bilginin ayırtedilmesini değerlendirmek için kullanılan geleneksel davranışsal yöntemlerle değerlendirilemeyen bireyler MMN ile değerlendirilebilmektedir.

Son yıllarda şizofreni, koma, felç, yaşlanma, multiple skleroz, epilepsi, otizm gibi bir çok klinik durumda sentral işitme sistem fonksiyonunu gözlemlenmek amacı ile bir çok MMN çalışması literatüre eklenmiştir (7- 13).

İşitme ve konuşma bozuklukları alanında da MMN ile yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır. Odyolojide amplifikasyondan elde edilen yararın değerlendirilmesinde, işitsel işlemlenme bozukluklarının değerlendirilmesinde, disleksi, afazi ve spesifik dil bozuklukları gibi farklı bozukluklarda dilin bileşenlerinin değerlendirilmesinde, normal işiten fakat konuşma algısı, konuşmayı

anlama/ayırt etme becerisi bozulmuş çocuk ve yetişkinlerde sesin kortikal düzeyde fark edilmesinin ve nöral plastisitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (11).

Genellikle IUP uygulamalarında olduğu gibi MMN uygulamasında da uyaranlar *oddball paradigması* şeklinde sunulur. Klasik *oddball paradigması* yönteminde kayıt süresi çok uzundur ve ancak uyarının tek bir özelliğine ait kortikal ayırt etme ile ilgili bilgi edilmektedir. Fakat klinik koşullarda, özellikle bebek ve çocukların dikkat sürelerinin kısalığı gözönüne alınırsa test süresinin de kısa olması önem kazanır (14).

Naantanen ve ark.'nın 2004 yılında geliştirdiği 'beş değişkenli uyaran modeli', kısa sürede işitsel uyarının bir çok özelliğine ait kortikal ayırt etme bilgisinin elde edilmesini sağlamıştır (14). Birden çok uyaran değişkeninin aynı oturumda verildiği ve değerlendirmelerinin ayrı ayrı yapılabildiği bu uygulamayı kullanarak saf ses ve konuşma uyaranları ile farklı popülasyonlarda bir çok çalışma yapılmıştır (15, 16, 17).

Bu çalışmanın amaçları şunlardır;

1. Sağlıklı bireylerde, beş değişkenli uygulama ile elde edilen MMN cevaplarının güvenilirliğini, test-tekrar test çalışması ile belirlemektir.
2. Klinik kullanımda en az sürede en güvenilir MMN kayıt sayısını belirlemektir.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Olaya İlişkin Potansiyeller

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP, *event-related potentials*) belirli bir ‘olay’ sonucunda belirli bir zaman aralığında ortaya çıkan fizyolojik aktivitelerdir. Bu ‘olay’ duyuşsal, mental yada motor bir uyarana olabilir (18). OİP’de ortaya çıkan voltaj değişiklikleri, sensör bilginin hem karşılanması ve işlemlenmesini hemde seçici dikkat, hafıza güncelleme, semantik karşılaştırma ve diğer bilişsel aktiviteleri içeren yüksek seviye işlemleri yansıtır.

OİP’ler belirli bir zamanda fiziksel yada zihinsel olay ile bağlıdır ve genellikle kafatasından kaydedilen EEG’den sinyal ortalaması ile elde edilirler (4). Bir OİP komponenti ; pozitif yada negatif polaritesi ve latans değeri olan, belli elektrod dağılımına sahiptir ve deneysel değişkenlerin ilişkisi ile tanımlanabilir. OİP komponentleri ile ilişkili bilişsel işlemler spesifik beyin alanları tarafından desteklenir. Bu nedenle OİP’ler normal insan beyninin bilişsel işleminin, ileri temporal çözünürlük ile incelemeye imkan veren invazif olmayan yöntemler ile değerlendirilmesini sağlar ve bu nedenle patolojik durumların değerlendirilmesinde kullanılabilir (18).

İşitsel uyarılmış potansiyeller (İUP) (*auditory evoked potentials*) işitsel sistemin (kulak, işitme siniri ve beyin ilişkili alaları) akustik uyarılarla uyarılan aktivitelerdir. En basit haliyle İUP’lar ses uyarımıyla üretilen elektriksel potansiyellerdir ve olaya ilişkin potansiyellerden birisidir. Ancak buradaki ‘olay’ sestir (19).

‘Olay’ fiziksel bir uyarana (örneğin işitsel uyarı), bir seri uyarandaki değişim (örn 1000Hz saf sesin 2000 Hz. Saf sese dönüşmesi), kayıp uyarana yada hedef uyarana olabilir (19).

Korteks düzeyinde üretilen, kendi nöral çıkış noktalarını içeren akustik, algısal ve patolojik durumlara hassas işitsel uyarılmış potansiyeller 1960’lı yıllardan sonra çalışılmaya başlanmıştır. Kortikal uyarılmış potansiyellerin değişkenlik içermesi, klinik kullanımda bazı sınırlamaları da ortaya koymuştur. Bu dönemde

İşitsel Beyinsapı Cevaplarının (*Auditory Brainstem Response-ABR*)'nin sık kullanılmaya başlanmasıyla kortikal uyarılmış potansiyellerin klinik kullanımı 1990'lı yıllara doğru yavaşlamıştır. Ancak 1990'lı yıllardan sonra kortikal uyarılmış potansiyeller alanında yapılan çalışmalar artış göstermiş ve odyoloji bilim alanında farklı parametrelerle işleme eşiği tespit edilmesinde, işitsel işleme fonksiyonunun değerlendirilmesinde, konuşmayı ayırtma yeteneklerinin ve koklear implant sonrası işitsel rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde güvenilir olarak kullanılmaya başlanmıştır (20).

### 2.1.1. İşitsel Uyarılmış Potansiyellerin Sınıflandırılması

İşitsel olaylara cevap olarak kaydedilen pek çok İUP vardır ve bunları sınıflandırmak için birkaç sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. İUP'ler fonksiyonlarına, anatomik çıkış yerlerine, latanslarına ve endojen ve eksojen olmalarına göre sınıflandırılabilir. Tablo 2.1.'de İUP sınıflandırma örneği gösterilmektedir (19).

**Tablo 2.1.** İşitsel Uyarılmış Potansiyeller Sınıflandırma Örneği

FUNCTION	ANATOMY	LATENCY	RELATIONSHIP TO STIMULUS		
			TRANSIENT	STEADY STATE	SUSTAINED
Sensory	Cochlear, eighth nerve Brainstem Early cortical Cortical	First (0–5 ms)	Eighth nerve, CAP, ABR waves I, II	Cochlear microphonic	Summating potential
		Fast (2–20 ms)	ABR (waves III, IV, V)	FFR, >60 Hz ASSR	Pedestal of FFR
		Middle (10–100 ms) Slow (50–300 ms)	MLR (Na, Pa, Nb) Slow "vertex" potential (P1, N1, P2, N2)	40 Hz ASSR <20 Hz ASSR	Cortical sustained potential
Processing potential contingent	Cortical	Late (150–1000 ms)	Acoustic change complex MMN Nd N2b P3a, P3b N400, P600		CNV

Tablo 1'de P1-N1-P2 kompleksinin yavaş ve geçici uyaran komponentlerden, MMN'nin ise daha geç latanslı ve geçici komponentlerden oluştuğu görülmektedir (3).

İUP'lerde sensör olarak uyarılan komponentler obligatör, eksojen potansiyellerdir, yani uyarının fiziksel ve temporal özellikleri ile tanınırlar (şiddet, frekans gibi). Örneğin P1-N1-P2 komponenti sensör olarak uyarılan bir potansiyeldir. Ancak *processing contingent* potansiyeller ise duyusal uyarının

fiziksel özelliklerinden bağımsız olarak, uyarının işlenmesi ile ilişkilidir. Bazı durumlarda endojen faktörleri de yansıtabilirler. MMN ise *process contingent* potansiyeldir, çünkü uyarın ayırtme fonksiyonunu içerir. Potansiyeller içerdikleri komponentler, etkileyen faktörler ve fonksiyonları açısından mükemmel bir sınıflandırmaya giremezler. Bu nedenle işitsel uyarılmış potansiyelleri genel olarak ele almak ve fonksiyonuna göre değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım olabilir (20).

## 2.2. Kortikal İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

Kortikal işitsel uyarılmış potansiyeller (KİUP), normal ve klinik popülasyonlarda, işitsel fonksiyonları değerlendirmek için kullanılanlardır. KİUP'lar korteks'teki sese yanıt veren işitsel yapılardan kaynaklanan küçük voltajlar olarak tanımlanabilir (21).

KİUP'lar, işitsel yoksunluk ve işitsel simülasyon ile ilgili nöral aktivitelerde ki değişimleri yansıtır (22). İki tip kortikal işitsel olaya ilişkin potansiyel bulunmaktadır; obligatör ve bilişsel. Obligatör İUP'lar uyarının akustik parametreleriyle belirlenen, latans ve amplitüd parametreleri olan ve birincil işitsel yolun bütünlüğünü değerlendiren potansiyellerdir ve tone burst, kompleks ton ve konuşma sesi uyarınlarıyla üretilebilirler. Güvenilir olarak uyanık durumdaki yetişkinlerde, çocuk ve bebeklerde kaydedilebilir. Ancak latans, amplitüd ve kafatası dağılımı 6 yaşına kadar matürasyon gösterir ve adolesan dönemlerinin ortasına kadar devam eder (23). Obligatör İUP'lar eksojendir çünkü uyarın parametreleriyle karar verilen cevap özellikleri dinleyiciye eksojendir. Endojen yada bilişsel İUP'lar dinleyicinin dikkat durumu ve bilişsel görevlerdeki performansıyla değişiklik gösteren potansiyellerdir. Uyarın paradigması *oddball* uyarın durumunu içermektedir(19). Bu durumda %80-90 olasılıkla gerçekleşen sık uyarın ile %10-20 olasılıkla gerçekleşen aykırı yada hedef uyarından oluşmaktadır. Dinleyiciden hedef uyarını fark etmesi istenir. Hedef uyarın ile elde edilen P1-N1-P2 obligatör komponentini gösterirken aynı zamanda 300 msn civarında pozitif tepe noktası oluşturan P300 olarak adlandırılan dalga formunu da yansıtmaktadır. Bilişsel İUP'lerin nöral çıkış alanları primer işitsel korteks, sentraparietal korteksin ikincil alanları ve frontal lobu içermektedir. Her ne kadar *oddball paradigması* MMN'yi

elde etmek için gerekli olsa da genelde obligatör İUP olarak düşünülebilir çünkü pasif dinleme durumunda kaydedilmektedir. MMN N1-P2 latans aralığında görülen negativitenin artması ile gözlenir. MMN'nin, uyarın farklılığının algılanmasında biliş öncesi işlemleri yansıttığı düşünülmektedir (23).

Klinik ve araştırma amaçlı olarak kullanılan başlıca kortikal işitsel potansiyeller P1-N1-P2 kompleksi, Akustik değişim kompleksi (acoustic change complex-ACC), MMN ve P300 olarak düşünülebilir.

### 2.2.1. P1-N1-P2 Kompleksi

İşitsel P1-N1-P2 kompleksi 1939 yılında P.A. Davis tarafından ses uyarısına karşı EEG'de ortaya çıkan değişimler olarak tanımlanmıştır. Bu potansiyeller sadece işitsel modaliteye karşı özel değildir, görsel yada somatosensör uyarılmalara da benzer cevaplar verebilir. P1-N1-P2 kompleksi, işitsel kortekse ulaşan sese ait bilgiyi sağladığı için odyoloji biliminde önemli kullanım alanı bulunmaktadır. P1-N1-P2 kompleksi, uyarının işitsel kortekse ulaştığını ve kortikal düzeyde sesin işleme girdiğinin, bir başka deyişle uyarının işitsel korteks düzeyinde farkedildiğini gösterir. Ancak bu kompleks sesin ayırtilmesi fonksiyonuna ait bir bilgiyi vermez (20).

P1-N1-P2 kompleksi kortikal nöronlar tarafından farkedilen, uyarının başlangıcı-bitişli olan, akustik bir olayın indeksidir. Akustik değişimler ayırtilmeden önce farkedilmeleri gerekmektedir. (24). P1-N1-P2 işitsel uyarında meydana gelen değişimlere (örn. sürekli uyarandaki şiddet yada frekans modülasyonu) ya da daha kompleks seslerdeki (örn. konuşma uyarını) akustik değişimlere karşı oluşan cevaplardır ve uyarının ayırtilmesi için gerekli olan kapasiteyi gösterir (20). P1-N1-P2 kısa uyarını takiben oluşan bir seri pozitif ve negatif tepe noktalarıdır(22).

P1-N1-P2 ayrı ayrı kaydetmek mümkün olsa da genelde yetişkinlerde birlikte kaydedilir ve birlikte kaydedildiğinde P1-N1-P2 kompleksi adını alır.

P1, P1-N1-P2 kompleksinin ilk majör komponentidir ve genellikle uyarının başlangıcından 50 msn sonra oluşan verteks-pozitif tepe noktasıdır. P1 yetişkinlerde

düşük amplitüdüdür (genellikle $<2\text{mV}$ ), ancak çocuklarda amplitüd daha geniştir. P1'in çıkış alanları birincil işitsel korteks ve özellikle Heschel's gyrusu olarak tanımlanır (20).

N1 uyarının başlangıcından ortalama 100 msn sonra oluşan negatif tepe noktasıdır. Kullanılan sinyalin durasyonuna ve karmaşıklığına göre bazı vakalarda daha uzun sürede ortaya çıkabilir. (25). N1, P1'den sonra P2'den önce ortaya çıkan cevaptır ve 3 komponentten oluşur (26).

P1'e göre N1 yetişkinlerde, tipik olarak 2-5 mv olacak şekilde, daha yüksek amplitüdüdür. N1'in birincil ve ikincil işitsel kortekste olmak üzere çoklu çıkış alanları vardır. Genel olarak bilinenleri ise temporal lobun superior parçası ve superior temporal gyrustaki ikincil işitsel kortekstir.

P2'de uyarının verilmesinden ortalama 180-200 msn sonra oluşan pozitif tepe noktasıdır (25,26). N1 gibi P2'de yetişkinlerde büyük amplitüdüdür (2-5 mv yada daha fazla) ve aynı şekilde küçük çocuklarda gözlenmeyebilir. P2, P1 ve N1 gibi çok anlaşılabilmiş bir komponent değildir fakat birincil işitme korteksinde, ikincil işitme korteksinde ve mezensefalik retiküler aktivasyon sisteminde bir çok jeneratörü bulunmaktadır (20).

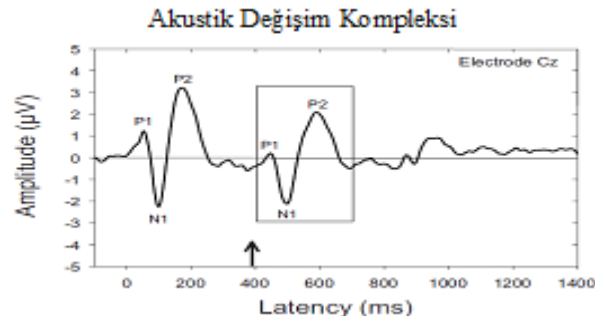
P1-N1-P2 kompleksi denek faktöründen etkilenmektedir. Herbir tepe noktasının latans ve amplitüdü denek faktörlerine ve gelen sesin akustik özelliklerine bağlıdır (20). Sunulan uyarana dikkat etmek yada yok saymak N1 ve P2 amplitüdlerini değiştirebilir. P1-N1-P2 morfolojik yapısı uykudan etkilenir bu nedenle denekler uyanırken kaydedilebilmektedir (27).

P1-N1-P2 morfolojisi matürasyondan da etkilenir. Kompleks cevap ilk 2 yıl sonrasında dinamik olarak değişmeye başlar. 9-10 yaşlarından sonra P1-N1-P2 kompleksi morfolojisi yetişkinlere benzemeye başlar (26, 28, 29).

Cinsiyet açısından incelendiğinde de, N1 latansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek amplitüdü ve daha kısa latanslı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca erkeklere göre kadınlarda amplitüd-şiddet fonksiyonunun daha derin olduğu da belirtilmektedir (30).

### 2.2.2. Akustik Değişim Kompleksi

P1-N1-P2 kompleksi devam eden daha uzun durasyonlu ses uyarandaki , örneğin sürekli uyarandaki şiddet ve/veya frekans modülasyonları gibi, değişim ile de ortaya çıkabilir. Ne zaman çoklu zamana-değişken akustik değişimleri içeren, örneğin konuşma, uyarana karşı oluşan bir cevap olarak ortaya çıkarsa, sonuçlanan dalga formu çoklu formda, birbiri ile örtüşen, uyarın başlangıcına, değişimlerine ve bitişine karşı oluşan P1-N1-P2 cevaplarını içerecektir (31). Bu şekilde sonuçlanan dalga formu ‘Akustik Değişim Kompleksi’ (ADK) olarak adlandırılır (24). Şekil 2.1’de ADK örneği gösterilmektedir.



Şekil 2.1. ADK Dalga Formu

Şekil 2.1.’de |ui| konuşma uyarını ile gerçekleşen dalga formu görülmektedir. Bu uyaranda, dalga formu orta noktada ikinci formant frekansının değişimini içermektedir. Sonuçlanan dalga formunda, uyarın başlangıcı P1-N1-P2 dalga formu paterni ~100 msn’de ortaya çıkacaktır. İkinci P1-N1-P2(~500 msn) paterni ise uyarının orta noktasında olan |u| sesinden |i| sesine geçişteki akustik değişim sonucu gerçekleşecektir. Uyarın bittiğinde ise diğer P1-N1-P2 paterni ortaya çıkacaktır. Bu bitiş cevap uyarının bittiğini göstermektedir, bu nedenle amplitüdü küçüktür. Bu örnekte verilen |ui| uyarını 800 msn’lik durasyona sahiptir. Eğer uyarın durasyonu kısa olursa uyarının başlangıç, değişim ve bitişine bağlı oluşan cevaplar birbirine daha sık örtüşecek ve kompleks bir dalga formu ortaya çıkacaktır. Bu durumda tanımlanması, ayırte edilmesi zor olacaktır. Bu nedenle uyarının uzun durasyonlu olması önem taşımaktadır. (31)

ADK, akustik ipuçlarının nöral fark edilmesini yansıttığı ve klinikte kaydedilmesi kolay olduğu için, işitsel işleme sistemi bozuk bireylerin konuşma

algısını değerlendirmekte yararlı olmaktadır (22). Son dönemde yapılan çalışmalarda da, ADK'nin uyarın şeklinde sunulan konuşmanın akustik özelliklerinin ayırteedilmesinde beynin kapasitesini göstermesi açısından önemli bir fikir sağladığı gösterilmektedir. Bazı limitasyonlarına rağmen, ADK konuşma işlemlenmesinin ilk aşamalarını göstermesi açısından önem taşımaktadır (31). Bu varsayım, algının, spektral ve temporal ipuçlarının nöral fark edilmeye bağlı olduğu düşüncesine dayanır (22, 32). ADK , kortikal düzeyde, konuşma sesi içerisindeki değişimleri yansıtır, bireyin sesleri ayırtedebilen nöral kapasitesi ve konuşmayı ayırtetme kapasitesi hakkında bilgi veren objektif bir ölçüm olarak odyoloji alanında kullanılmaya başlamıştır (31,33).

Lendra ve ark. (2006) bu cevabın, konuşmanın akustik parametrelerine karşı hassas olması sebebiyle işitme cihazı ve koklear implant kullanıcılarında, temporal ve *spektral* ipuçlarının nöral farkedilmesini değerlendirmek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (34).

### 2.2.3. P300

P300 ilk olarak Sutton ve ark.'ları tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır (24). Devam eden tonal uyarının arasında rastlantısal olarak sunulan farklı uyarın sebebiyle ortaya çıkan, yaklaşık 300 msn latansa sahip pozitif bir potansiyeldir. Endojen bir potansiyeldir (35).

P300'den önce ortaya çıkan, erken latansıyla (250-300 msn) P300'den ayırteedilmesi kolay olan, herhangi bir davranışsal görev gerektirmeyen, P3a olarak bilinen pozitif bir İUP komponenti mevcuttur (18). Aykırı uyarının ilk farkedilme sürecine (dikkat öncesi sürece) ait bir cevap olduğu düşünülmektedir (36). P3b (P300), P3a'yı takiben gözlemlenir, daha çok parietal bölgede lokalize olmuştur ve dikkate bağlıdır. P3b normal işiten yetişkinlerde aykırı uyarının başlangıcından yaklaşık olarak 300 msn sonra görülen, büyük sentral-parietal pozitif bir dalgadır (20).

P300'ün çıkış alanları işitsel korteksi, sentra-parietal korteksi, hippocampusü ve frontal korteksi içerir (37). P300, uyarınlar '*oddball paradigması*' şeklinde

sunulduğunda ve bireyden aykırı uyarıyı farketmediğinde belirtmesi istendiğinde en belirgin şekilde gözlemlenir. Bireye düzenli şekilde verilen ‘standart’ uyarının arasına yerleştirilmiş olan ‘aykırı’ uyarıyı sayması yada her duyduğunda düğmeye basması söylenir (38).

Dinleme görevindeki zorluğa göre P300 cevabında bazı değişiklikler olur. Örneğin, çok kolay bir görevse amplitüd daha fazla, latans daha kısa olur, görev zorlaştıkça amplitüd azalır, latans uzar. (24).

Odyolojik olarak P300, konuşma sinyali içinde var olan akustik farklılıkların (örneğin /ba/ya karşı /da/) bilinç düzeyinde işlenmesini/farkedilmesini yansıtır. Genellikle P300, ekipman problemi (program, uyarı üretme v.b.), fazla sayıda elektrot gerektirmesi (örneğin ABR’ye kıyasla), normatif verisinin bulunmaması ve geniş cevap çeşitliliğinin olması nedenlerinden dolayı klinik olarak yaygın kullanıma sahip değildir. P300’ün diğer bir limitasyonu da, ancak standart konuşma algı testlerini tamamlayabilecek olan hastalardan davranışsal bir ayırtma görevi istenebilecek olmasıdır. Bu sebeplerden dolayı, 1990’lı yıllarda, herhangi bir davranışsal cevap gerektirmeyen MMN yaygınlık kazanmıştır (31)

MMN işitsel uyarıdaki beklenmedik bir değişikliğe karşı, dinleyicinin dikkatinden bağımsız olarak ortaya çıkan otomatik, endojen bir kortikal cevaptır (34).

#### **2.2.4. MMN**

MMN dikkat öncesi sesin kortikal olarak işlenmesi ve ayırtedilmesine ait bilgiyi veren işitsel uyarılmış kortikal bir cevaptır (14).

### **2.3. MMN ve İlişkili Bilgiler**

#### **2.3.1. MMN Tanımı ve Uygulanış Şekli**

MMN davranışsal ayırtma eşiğini geçen işitsel uyarıdaki herhangi bir farklılığa beynin verdiği otomatik cevap sonucunda oluşur. İşitsel uyarının sunumu ile eş zamanlı olarak, elektrotlar aracılığı ile kaydedilen EEG dalgalarının analizi sonucunda, özellikle fronto-sentral ve sentral elektrotlarda negatif bir yer değiştirme



olarak görülür. Verilen işitsel uyarın belirli oranlarda “standart” ve “aykırı” uyarınları içermektedir. Bu uyarınlar *oddball paradigması* şeklinde sunulur. *Oddball paradigması*, tahmin edilemez fakat farkedilebilir olaylara karşı oluşan nöral tepkilerin değerlendirilmesi için kullanılan uyarın dizilimleri tekniğidir. İlk kez Squires ve ark. tarafından kullanılmıştır (35). Geç latans çalışmalarında genellikle uyarın farklılıklarını ve işitsel bilginin işlemlenmesini incelemek için oddball paradigması kullanılmaktadır (36). Klasik işitsel *oddball paradigması* farklı nöral cevapların üretilmesi için düzenlenebilir ve farklı klinik durumlarda duyuşsal ve/veya bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi için kullanılabilir (37).

*Oddball paradigmasında*, aykırı uyarın standart uyarından en az bir özelliği yönünden farklı olmalıdır. *Oddball paradigması* kullanılarak yapılan en basit bir MMN uygulamasında standart uyarın bir saf ses uyarındır, aykırı uyarın ise frekans, süre, şiddet v.b. özellikler bakımından farklılık gösteren bir uyarındır. Örneğin standart uyarının 1000 Hz, aykırı uyarının ise 1100 Hz frekansa sahip olduğu bir uygulamada standart uyarın %80 oranında sürekli verilirken, aykırı uyarın ise %20 oranında düzensiz (rastlantısal) ve standart uyarınlar arasına yerleştirilmiş olarak verilir. Bu iki uyarın arası verilen süre genellikle kısadır (37). Standart ve aykırı uyarın olarak, tonal uyarınlar kullanıldığı gibi, sesli fonemler, heceler ya da kaydedilmiş kelimeler gibi konuşma uyarınları da kullanılabilir fakat tek seferde bir tek değişken hakkında bilgi edinilebilir (38).

MMN'nin büyüklüğü standart uyarın ile aykırı uyarın arasındaki farklılığın derecesi ile doğru orantılıdır (39). MMN yetişkinlerde genellikle, uyarının verilmesinden sonra, 150-250 msn arasında bir tepe noktası yapar. Çocuklarda ise daha geç sürede ortaya çıkmaktadır (38, 40, 41). Ayrıca bu latans değeri, uyarındaki değişiklik arttığı oranda kısalma göstermektedir (38, 42). Yani aykırı uyarın ile standart uyarın birbirine ne kadar benzerse MMN dalga formu daha geç, uyarınlar birbirinden ne kadar farklı olursa da MMN dalga formu daha erken ortaya çıkar.

### 2.3.2. MMN'nin Üretim Alanları

MMN'nin temel olarak işitsel korteksin posterior temporal girus'tan, supratemporal plane ile frontal korteksten üretildiği belirtilmektedir (38) . MMN

cevapları en büyük amplitüdü olarak fronto-sentral alanlardan kaydedilmektedir. Bunun nedeni olarak da, MMN'nin genellikle supratemporal kortekslerde bilateral olarak yaratılan bir aktivitenin toplamı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (43, 44, 45).

Farklı canlılarda yapılan intrakranyal MMN ölçüm çalışmaları, MMN'nin işitsel kortekste oluştuğunu ve MMN oluşum bölgelerinin diğer afferent cevaplardan (P1-N1-P2 kompleksi, P300 v.b.) ayırt edilebileceğini göstermiştir (46-55).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları MMN'de frekans ve durasyon değişimlerinin hem supratemporal hem de frontal kortekslerde farklı bölgeleri aktive ettiğini göstermiştir. Saf ses uyaran kullanılarak yapılan MMN çalışmalarında, frekans değişimlerinin, MMN'nin üretim alanlarının tonotopik organizasyonunu yansıttığı belirtilmiştir (56).

MMN'nin üretim alanlarına dair farklı işitsel değişimler kullanılarak yapılan çalışmalarda, işitsel kortekse ait farklı nöronların uyarıldığı gösterilmiştir (38). Bu nedenle MMN'nin işitsel korteksteki üretim alanlarından kesin bir şekilde bahsedebilmek mümkün değildir. Bunun bir diğer sebebi ise, supratemporal kortekste yer alan işitsel işleme alanlarındaki bireysel farklılıklardır. Bilateral supratemporal kortekslere ek olarak diğer kortikal alanların da MMN üretim alanları içerdiği belirtilmektedir (20).

### 2.3.3. MMN Oluşum Mekanizmaları

MMN ile ilgili araştırmaların çok olmasına rağmen altında yatan oluşum mekanizmaları hala tartışmalıdır. Oluşum mekanizmalarına ait iki yaygın hipotez ön plana çıkmaktadır:

Model Ayarlama Hipotezi (*The Model Adjustment Hypothesis*) ve Adaptasyon Hipotezi (*Adaptation Hypothesis*). Ancak son çalışmalarda, bu iki hipotezin birleştirilmesi gerektiği yönünde sonuçlar sunulmaktadır (56).

### 2.3.3.1. Model Ayarlama Hipotezi

MMN, duyuusal hafıza mekanizması tarafından yönetilen otomatik değişim farketme indeksi olarak kabul edilmektedir. Kabul edilen en yaygın görüőe göre MMN, öğrenilmiş bir aşinalık veya tanıdık işitsel bir içerikteki bozulmadan meydana gelen hatayı farketme işaretidir. Buna göre MMN o anda ve bir önceki anda ve verilen uyaran arasındaki fark yada 'mismatch'den kaynaklanmaktadır (57).

Näätänen ve ark.'nın ilk çalışmalarında MMN'nin var olan işitsel girdi ile önceki sesin mevcut hafıza izinin karşılaştırılması olduğunu belirtmişler ve model ayarlama hipotezini desteklemişlerdir. Bu hipoteze göre MMN, işitsel girdi ile önceki sesin mevcut hafıza izinin karşılaştırılması olduğunu belirtmişlerdir ve model ayarlama hipotezi olarak önermişlerdir.

Buna göre MMN, iki fonksiyonel işlem tarafından oluşturulmaktadır; temporal alanlar ile ilişkili duyuusal hafıza mekanizması ve frontal alanlar ile ilişkili otomatik dikkat değiştirme işlemi (61).

### 2.3.3.2. Adaptasyon Hipotezi

Jääskeläinen ve ark.'nın yaptığı çalışma, MMN'nin tempora-frontal kortikal ağda oluştuğu görüşüne karşı çıkmıştır (62). Bunun yerine, MMN'nin daha basit bir mekanizma olan işitsel korteksteki lokal nöral adaptasyondan kaynaklandığını ve bunun N1 cevabını zayıflatıp, geciktirdiğini öne sürmüşlerdir. Adaptasyon hipotezine göre devamlı uyaran sırasında işitsel korteksteki nöral yapıların daha az cevap verici olması MMN'nin oluşumunu açıklamaya yeterlidir (57).

### 2.3.3.3. Öngörücü Kodlama (*Predictive Coding*)

Algı, çevreden gelen duyuusal bilgilerin ve bizim sensör bilgilerin nasıl olacağı hakkındaki tahminimizin birleşmesinden oluşmaktadır. Gelen uyarandaki tekrarlama ne kadar fazla olursa tahmin etme hata oranı da o derece az olacaktır. MMN, işitsel yolla öğrenilmiş düzendeki aykırılığın farkedilmesi ile (model ayarlama hipotezi) işitsel uyaran ile hafızadaki izin karşılaştırılmasıyla ortaya çıkar. Bu da geçmiş

uyarılardan Őimdiki uyarının tahmin edilmesini içeren prediktif kodlama ile ilişkilidir (58, 59, 63, 64).

Prediktif kodlama hipotezi model ayarlama ve adaptasyon hipotezlerinin birleŐim noktasıdır ve geleneksel MMN dŐŐncesin kenara atmamakta, sinaptik aktiviteyi, sensitiviteyi ve plastisiteyi aynı dŐzen içinde birleŐtirmektedir ve adaptasyon hipotezi ile model ayarlama hipotezini kapsayan nŐrobiyolojik mekanizmanın açıklanmasına olanak sağlamaktadır (57).

#### **2.3.4. MMN'nin Odyoloji ve Konuşma Bozukluklarında Kullanım Alanları**

Şizofreni, disleksi, koma, felç, spesifik dil bozukluğu, yaşlanma, MS, ALS, epilepsi, otizm gibi bir çok klinik durumda sentral işitme sistem fonksiyonu objektif olarak MMN ile değerlendirilebilmektedir. Bu farklı klinik durumlarda kullanıldığını gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (7- 13).

İŞitme ve konuşma bozukluklarında MMN ile yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır. Odyolojide amplifikasyondan elde edilen faydanın değerlendirilmesinde, işitsel işleme bozukluklarının değerlendirilmesinde, disleksi, afazi ve spesifik dil bozuklukları gibi farklı bozukluklarda dilin komponentlerinin değerlendirilmesinde, normal işiten fakat konuşma algısı, konuşmayı anlama/ayırtetme becerisi bozulmuş ocuk ve yetişkinlerde sinyalin kortikal dŐzeyde fark edilmesinin ve nöral plastisitenin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (11).

Bireyin dikkati ve katılımını gerektirmemesi, uyanıklık durumundan etkilenmemesi, konuşmanın çok farklı akustik ۆzellikleri (frekans, Şiddet, zaman, lokalizasyon, uyarım paternlerindeki değişiklikler) ile kaydedilebilir olması, normal bireylerde, işitme kayıplılarda, konuşma bozukluklarında, işitme cihazı ve koklear implant kullanıcılarında kaydedilebilir olması MMN'nin klinik kullanım avantajları olarak belirtilmektedir (11, 19, 23). Bireysel farklılıkların olması, gŐvenilir olarak her bireyde ve ۆzellikle çocuklarda kaydedilememesi, iyi bir ayırt etme için fazla sayıda kayıt alınması gerekliliği gibi dezavantajları da bulunmaktadır (19).

MMN cevabı, diğer kortikal cevaplarla birlikte kullanıldığında, hiyerarşik olarak sesin nöral işlenmesine dair değerlendirme olanağı sağlamaktadır. Konuşmanın nöral kodlanması P1-N1-P2 cevap komponenteleri ile; konuşmanın ayırt edilme kapasitesi ADK ile; biliş öncesi konuşmanın ayırt edilmesi MMN ve bilişsel ayırt etme ise P300 ile değerlendirilmektedir.

#### **2.3.4.1. Amplifikasyon Uygulamaları**

İşitme cihazı uygulamaları işitilebilirliğin artırılmasıdır. Bireyin işitme cihazından ne kadar fayda sağladığının MMN ile değerlendirilmesi mümkündür. MMN infant ve küçük çocuklarda olduğu kadar yetişkin bireylerde de işitme cihazının konuşma algısı açısından faydasını belirlemek için kullanılan objektif bir ölçümdür. İşitme cihazıyla yapılan MMN kayıtlarında, işitme cihazsız duruma göre genellikle daha erken latanslı ve daha yüksek amplitüdü cevaplar kaydedilmektedir (24).

Koklear implantın başarısı bireyin konuşmanın anlaşılabilirliği ve konuşmanın üretim becerilerine bağlıdır. İmplant kullanıcılarının performansları bireysel farklılıklar içerir. Bu nedenle, düşük performansa sahip bireylerde kişiye özel programlama yapmak daha da önem kazanmakta ve performans iyileştirici katkısı olmaktadır (65). MMN cevaplarındaki bireysel farklılıkları cihazın kullanıldığı taraf, cihazı kullanma süresi, işlev gören nöron sayısı, bireyin motivasyonu, bilişsel kapasitesi ve uyarı fark edebilmesi gibi bir çok faktörle açıklamak mümkündür. Akustik uyarandaki küçük değişiklikleri ayırt edebilme konuşmanın fark edilmesi ve işlenmesi süreçleri açısından önem taşımaktadır. MMN ise otomatik uyarı ayırt etme becerisini ölçen objektif bir yöntemdir (65, 66). Kraus ve ark.'ları bu metodun normal algı sürecinde yada patolojik durumlarda meydana gelen uyarı değişimlerinin nörofizyolojik olarak işlenmesinin çalışılmasında yararlı olacağını öne sürmüşlerdir (67).

MMN ayırt etme yeteneği becerisinin bir indeksi olarak bilgi sağlar. Ponton ve Don (1995) koklear implant ile yaptıkları bir çalışmada implant dizilimine iki farklı elektrot çifti aktive edildiğinde MMN cevabı oluşturduklarını göstermişlerdir ve tek atımlı verilen uyarımda bazal alandaki elektrot dizinlerine göre apikal alandaki

elektrotlar için daha geniş ve daha erken MMN cevabı oluştuğunu bulmuşlardır (68). Kileny ve ark.'ı ise (1997) frekans MMN çalışmalarında daha kısa latanslı ve geniş amplitüdü MMN cevaplarının iyi derecede cümle tanımlama test sonuçlarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (69). Yapılan bu çalışmalar elektrot fonksiyonunun, işitsel sistem bütünlüğünün ve ayırtetme becerilerinin değerlendirilmesi açısından koklear implant kullanıcılarının, MMN uygulamasından yarar görebileceğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ayrıca alınan işitsel eğitimin değerlendirilmesinde de MMN'nin kullanılabileceği belirtilmektedir (23, 65, 67, 70).

#### **2.3.4.2. Disleksi**

Disleksi bireyin okuduğunu anlama ve okuma akıcılığını bozan, fonolojik farkındalık, işlem hızı, ortografik kodlama, işitsel kısa süreli hafıza ve sözel kavram bozukluklarında kendini gösteren bir öğrenme problemi olarak tanımlanabilir (71,72). Disleksinin karakteristik özelliği kelime içindeki ve sesli-sessiz harfler arasındaki konuşma sesi farklılıkların algılanmasında zorluk olmasıdır. Disleksik bireylerde konuşma uyararı ve saf ses uyararı kullanılarak yapılan çalışmalarda, normal bireylerle karşılaştırıldığında disleksik bireylerde daha düşük amplitüdü ve bozuk morfolojiye sahip MMN cevapları elde edildiği gösterilmiştir (24).

#### **2.3.4.3. Spesifik dil bozukluğu:**

Normal işitme ve zekaya sahip fakat dil gelişimi yaşlarına göre geri olan spesifik dil bozukluğu olan çocuklarda yapılan konuşma uyaranlı MMN uygulamalarında, anormal dalga morfolojisi ve geç latanslı MMN cevaplarının gözlemlendiği belirtilmiştir (24).

#### **2.3.4.4. Afazi**

Bir dili anlamak, o dile ait konuşma seslerini belirleyebilme ve ayırtedebilmeye dayanır. Bu yetenek afazilerde çoğunlukla etkilenmiş durumdadır.

'Afazilerde, sadece konuşma seslerinin akustik özelliklerinin algılanması mı bozulmuştur yoksa dile ait konuşma seslerinin işlenmesinde mi bir bozukluk vardır yoksa her iki süreçte de bozulma meydana gelmiş midir?' soruları terapi

sürecini gözlemleme konusunda önemlidir (73). Afazili bireylerde işitsel işleme ve dilin işlenmesi IUP'larla değerlendirilebilir (74, 75).

Peach ve ark.'ı afazisi olan bireylerde yaptıkları çalışmada frekans aykırı uyarısında amplitüde azalma bulurken, yapılan başka bir çalışmada ise, durasyon ve frekans aykırı uyarı ile yapılan MMN değerlendirmesinde MMN latanslarında anlamlı olarak azalma bulmuşlardır (76). Ayrıca zayıf ve iyi işitsel algıya sahip afazili bireylerde de konuşma sesi kullanılarak MMN varlığı yada yokluğu değerlendirilmiş ve iyi işitsel algıya sahip bireylerde MMN cevaplarına rastlanırken, zayıf işitsel algıya sahip bireylerde MMN cevaplarına rastlanmamıştır (77). Yapılan diğer çalışmalarda ise, sesli fonemlerde varolan sağ-sol hemisfer farkının, afazili bireylerden alınan MMN cevapları tek tek değerlendirildiğinde, sağ hemisferde sol hemisfere göre daha yüksek amplitüdü cevaplar bulunmuştur (79, 78, 80).

#### **2.3.4.5.Sentral İşitsel İşleme Bozukluğu**

Santral işitsel sistem; yön tayini, işitsel ayırtetme, işitsel farketme, temporal integrasyon, temporal ayırtetme gibi işitenin temporal boyutu, akustik sinyallerin azalması sırasında işitsel performans, fonolojik farkındalık, işitsel dikkat ve hafıza, işitsel bilginin sentezlenmesi, işitsel bilginin anlaşılması ve işlenmesi gibi bir çok işitsel mekanizmadan oluşur. Santral işitsel işleme bozukluğu (SİİB) ise bu mekanizmalardan bir ya(da) bir kaçında işitsel verinin işlenmesinde zorluğa sebep olan azalmış performansla ortaya çıkar (81).

MMN, işitsel duyuusal hafıza ve ayırtetmenin bir göstergesi olmasından yola çıkarak SİİB'de santral işitsel sistemin objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan bir ölçüm olarak kullanılabilir.

#### **2.3.5. Çoklu-özellik dizisi (multi-feature paradigm) MMN uygulaması**

Klinik kullanımda bir testin kısa zamanda tamamlanabilmesi (özellikle çocuklarda ve bebeklerde) ve istenilen veriyi sunabilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu fikirden yola çıkarak Naantanen ve ark.'ları birden çok aykırı uyarının tek seri içinde sunulması tekniğini, frekans, şiddet, durasyon, lokalizasyon gibi bir çok işitsel özelliği farkedebilme ile ilişkili santral işitsel ayırtetmeyi hızlı bir şekilde

değerlendirebilmek amacıyla çok\_değişkenli MMN uygulamasını geliştirmişlerdir (14). Bu uygulamada aykırı uyaran olarak frekans, şiddet, süre, lateralite ve boşluk bırakma kullanılmıştır.

Bu fikirden yola çıkarak sadece değerlendirmek istenilen özellikler hakkında bilgi edinebilmek için araştırmacılar üç değişkenleri (süre, frekans, şiddet), dört değişken(süre, frekans, şiddet, lateralite) ve sesli fonem özelliklerinde çoklu değişiklikleri (sesli harf durasyonu, boşluk bırakma, fundamental frekans, şiddet, sesli harf benzerliği) kullanarak çalışmalar yapmışlardır (15, 16, 17, 82, 83).



## BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmaya katılan bireylerin işitme değerlendirmeleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Bölümü'nde, MMN testleri ise İşitme ve Konuşma Eğitim Ünitesi elektrofizyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Lut 12/96 kayıt numarası ile 06.11.2012 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını almıştır. Çalışmaya katılan bireylere çalışmanın kapsam ve amacı anlatılarak, yazılı izinleri alınmıştır.

### 3.1. Bireyler

Hacettepe Üniversitesinde geliştirilmiş olan beş değişkenli uyaran setinin, test-tekrar test değerlendirmesini gerçekleştirmek, klinik kullanım uygunluğunu belirlemek ve MMN uygulamasında güvenilir en kısa test süresini saptamak amacıyla yapılan MMN uygulamasına, 18-36 yaş arasında, sağlıklı, 24 bireye MMN testi uygulanmış, ancak yapılan EEG değerlendirmeleri sonucunda, 3 birey test-tekrar test MMN cevaplarındaki açıklanamayan ve olağandışı uyumsuzluk sebebiyle güvenilirlik değerlendirmeleri dışında bırakılmıştır.

#### 3.1.1. Demografik Bilgiler

Çalışma kapsamında MMN testi uygulanan bireylerin 11'ü (%54.10) kadın, 10'i (%45.80) erkektir. Bireylerin yaş ortalaması  $27.83 \pm 4.7$ 'dir (Bkz. Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** Bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımları

Yaş	En Küçük	En Büyük	Ort.	SS
	18	32	27.59	4.5
<b>Demografik Bilgiler</b>				
Cinsiyet			<b>n</b>	<b>%</b>
	Kadın		11	54.10
	Erkek		10	45.80

### 3.1.2. Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. İşitme eşikleri ortalamasının 0.5, 1, 2 ve 4 kHz'de 20 dB ve daha iyi olması.
2. 18 yaş üzeri olması.
3. Teşhis edilmiş, bilinen ya da gözlenen nörolojik bir problemin olmaması.
4. Testi alabilecek durumda olması.

### 3.2. Yöntem

Uyaran özellikleri, parametreleri ve uyaranların sunumu açısından Naantenen ve ark.'nın 2004 yılında yapmış olduğu çalışma esas alınmıştır (14). Çalışmaya katılan bireylerden elde edilen bütün kayıtlar tek seansta alınmıştır.

#### 3.2.1. MMN Uygulama Süreci

MMN'nin test ile tekrar test değerlendirmeleri arasında ortalama  $7.42 \pm 0.83$  gün bırakılmıştır. Yapılan her iki testte de çevre şartları ve test koşullarının benzer olmasına dikkat edilmiştir. Tüm kayıtlar faraday kafesli test odasında yapılmıştır. Bireyler rahat bir koltukta oturma pozisyonunda iken, saat 09:00 - 16:00 arasında değerlendirmeye alınmıştır. Deneklere verilecek olan uyarılara dikkatlerini vermemeleri söylenmiş ve test boyunca bir dizüstü bilgisayardan kendi seçtikleri bir filmi alt yazılı olarak izlemişlerdir yada kendi seçtikleri bir kitabı okumuşlardır. Her denekten hem test hem tekrar-test durumunda 10'ar set kayıt alınmıştır. Bireylere ilk beş kayıttan sonra 5 dakikalık bir dinlenme süresi verilmiştir. Her uyaran seti 5 dakika sürmektedir. Bireyler ilk testte ne ile meşgul oldular ise, tekrar test durumunda da aynı uğraşla meşgul olmuşlardır.

#### 3.2.2. İUP Kaydında Kullanılan Ekipman

Elektrotlar,

Analog EEG yükselticisi (10.000-100.000 kazançlı),

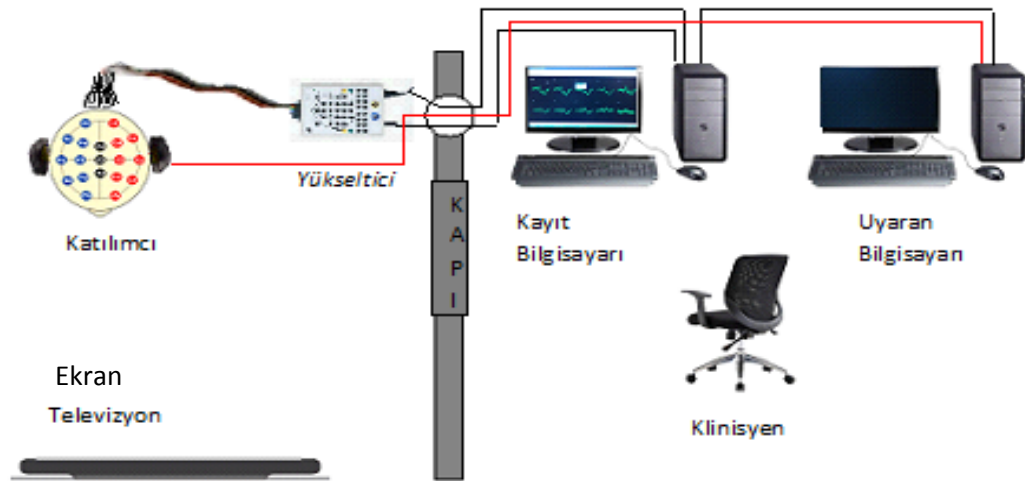
A/D (analog/sayısal dönüştürücü),

Veri toplama bilgisayarı,

Uyaran aracı,

Veri toplama ve uyaran bilgisayarı senkronize edecek bir port bağlantısı,

Kulaklık



**Şekil 3.1.** MMN Kaydında Kullanılan Ekipmanlar

### 3.2.2.1. Uyaran programı

MMN değerlendirmelerinde kullanılan uyaranlar 'Praat' programı ile Hacettepe Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Süha Yağcıoğlu tarafından oluşturulmuştur.

### 3.2.2.2. Uyaran özellikleri

MMN değerlendirmesinde standart 'oddball' parametrelerinin dışında, çok uyaranlı paradigma uygulanmıştır. Bu uygulamada klasik MMN uygulamasına benzer standart ve aykırı uyaranlar kullanılmıştır. Uyaranların süresi (5 msn'lik

yükseliş ve düşüş zamanları dahil) 75 msn.' dir. Standart uyarın 500, 1000 ve 1500 Hz'lik üç sinüzoidal parçadan oluşur. 1000 Hz ve 1500 Hz lik bileşenlerin şiddeti sırası ile birinci parçadan 3 dB ve 6 dB daha azdır. Beş çeşit aykırı uyarın kullanılmıştır. Aykırı uyarınlar standart uyarından frekans, durasyon, şiddet, lokalizasyon yada uyarının orta noktasında bir boşluk bulunması yönünden farklılık göstermektedir. Diğer özellikleri yönünden standart uyarınla benzerdir.

Frekans, şiddet ve lokalizasyon yönünden farklılık gösteren uyarınlarda iki farklı uyarın bulunmaktadır. Frekans aykırı uyarının %50 'si standart uyarının frekansından % 10 fazla (550,1100,1650), %50'si ise % 10 azdır (450, 900,1350). Şiddet aykırı uyarınının %50'si standart uyarının şiddetinden 10 dB fazla, %50'si 10 dB azdır. Lokalizasyon aykırı uyarını ise 800 msn.'lik kulaklar arası zaman farkı ile yaratılan seslerin %50'si sağ kulaktan, %50'si ise sol kulaktan sunulacak şekilde uygulanmıştır. Standart uyarın ile aykırı uyarının lokalizasyonunun algılanması arasındaki fark yaklaşık 90°'dir. Durasyon aykırı uyarının süresi 25 msn.'dir. Gap aykırı uyarını ise 1'er msn.'lik düşüş ve yükseliş zamanlarına sahip, standart uyarının tam ortasında yer alan 7 msn.'lik bir boşluk bırakılarak oluşturulmuştur.

	FREKANS	SÜRE	ŞİDDET	LATERALİTE	BOŞLUK
Standart Uyarın	500 Hz 1000 Hz 1500 Hz	75 msn. (5 msn. ↑↓)	70 dB 70-3 dB 70-6 dB	İki KULAKTAN	YOK
Aykırı Uyarın 1 (frekans)	550 Hz 1100 Hz 1650 Hz	AYNI	AYNI	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarın 1 (frekans)	450 Hz 900 Hz 1350 Hz	AYNI	AYNI	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarın 2 (süre)	AYNI	25 msn. (5 msn. ↑↓)	AYNI	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarın 3 (şiddet)	AYNI	AYNI	70+10 dB 67+10 dB 64+10 dB	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarın 3 (şiddet)	AYNI	AYNI	70-10 dB 67-10 dB 64-10 dB	AYNI	AYNI
Aykırı Uyarın 4 (lateralite)	AYNI	AYNI	AYNI	SAĞ KULAK	AYNI
Aykırı Uyarın 4 (lateralite)	AYNI	AYNI	AYNI	SOL KULAK	AYNI
Aykırı Uyarın 5 (boşluk)	AYNI	AYNI	AYNI	AYNI	Ortada 7 msn'lik (1 msn. ↑↓)

**Tablo 3.2.** Çalışmada Kullanılan Uyarınların Özellikleri

### 3.2.2.3. Uyarınların sunumu

Uyarınların sunumu Neurobehavioralsystem (Neurobs) ‘Presentation’ programı ile gerçekleştirilmiştir. Uyarınlar 60-70 dB SPL (A) şiddetinde, çift kulaktan, Sennheiser HDA 200 kulaklıklar kullanılarak sunulmuştur.



EEG kayıtları ‘Neuroscan’ programı ile kaydedilmiştir. Göz hareketeleri alın üzerinde yer alan Fp1-Fp2 elektrotlarından takip ve kontrol edilmiştir.



**Şekil 3.4.** Elektro Başlık

#### **3.2.2.5. Kayıt analizi**

MMN amplitüd ve latans değerlendirmeleri ‘MATLAB’ programı ile yapılmıştır. Amplitüdü her birey ve koşul için standart uyarın İUP’u aykırı uyarın İUP’undan çıkartarak bulunmuştur. Elde edilen MMN dalga formunda, en fazla negatifliğe sahip noktanın değeri amplitüd olarak alınmıştır. Latans değerlendirmelerinde ise, MMN cevabının (x ekseni altında kalan) alanı MATLAB programı ile hesaplanmıştır. Bu alanı %50’lik iki parçaya bölen doğrunun ortasına denk gelen noktanın değeri latans değeri olarak alınmıştır. Veri analizi -50 msn ve 400 msn’lik pencere içerisinde yapılmıştır. Veri analizi esnasında, 30Hz’lik bir *low pass* filtreleme daha uygulanmıştır. Ayrıca taban çizgisi düzeltme (*baseline correction*) faktöründe ise bütün MMN eğrilerinden kendi ortalamaları çıkartılmıştır.

#### **3.3 İstatistiksel Analiz**

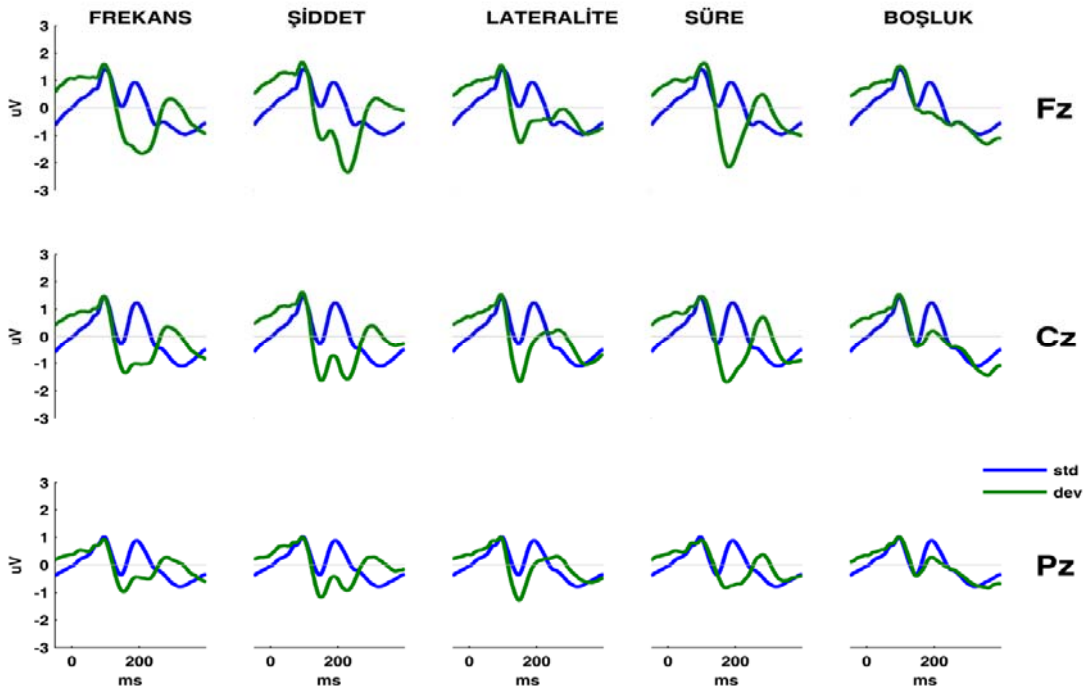
Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 15.00 paket programı kullanılmıştır. MMN cevaplarına ait amplitüd ve latans değerlerinin, test ve tekrar test durumları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı bağımlı örneklemeler için kullanılan ‘Eşleştirilmiş T Testi (*Paired Sample T Test*)’ ile araştırılmıştır.

MMN cevaplarına ait amplitüd ve latans değerlerinin test ve tekrar test durumları arasında anlamlı bir korelasyon olup olmadığı ise ‘Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (*Intraclass Correlation Coefficient*)’ ve ‘Pearson Korelasyon Katsayısı’ ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak da ortalama (ort.) ve standart sapma (SS) değerleri verilmiştir.  $P < 0.05$  olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

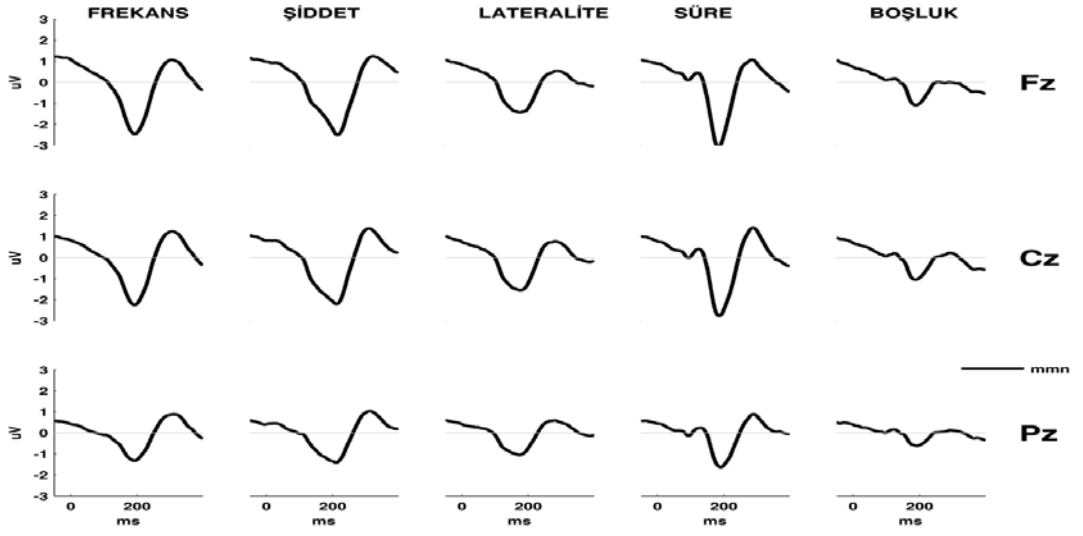


## BULGULAR

Şekil 4.1.'de frekans, şiddet, lateralite, süre ve boşluk değişkenlerine ait cevaplar gösterilmiştir. Mavi çizgiler standart uyarana karşı, yeşil çizgiler ise ait olduğu aykırı uyarana karşı açığa çıkan cevapları ifade etmektedir. Şekil 4.2.'de ise standart uyaranın deviant uyarandan çıkartılmasıyla elde edilen MMN cevapları gösterilmektedir. Şekil 4.1. ve 4.2.'de orta hat elektrotları olan Fz, Cz ve Pz'den elde edilmiş cevaplar yer almaktadır. X ekseninde -50-400 milisaniye (msn) genişliğindeki pencere üzerinde gösterilmiş olan süreye, Y ekseninde ise mikrovolt (mV) cinsinden dalganın genliğine ait bilgiler yer almaktadır. Verilen sonuçlar 21 bireyden alınmış olan, 10 kayıda ait cevapların ortalamasıdır.

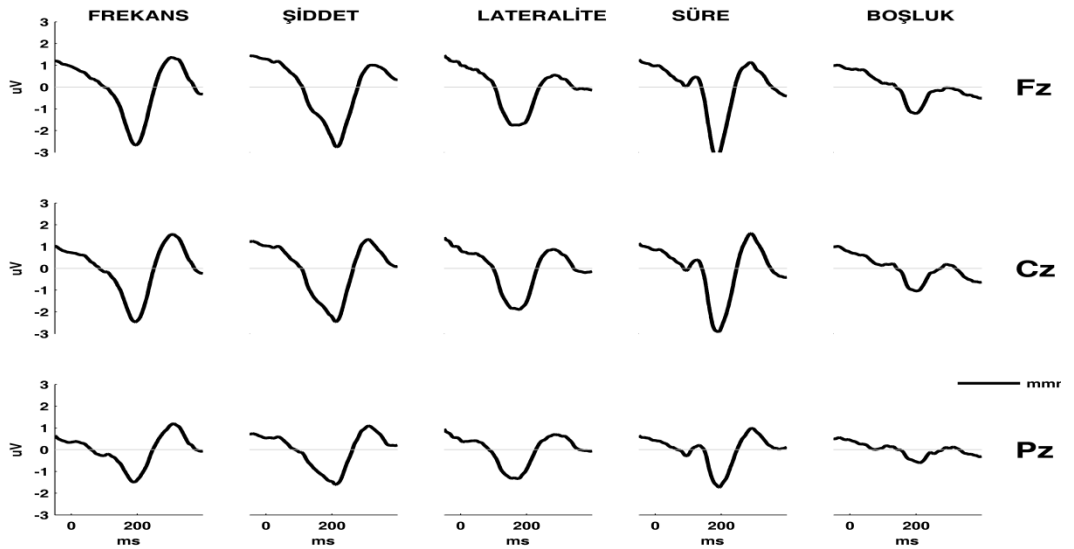


**Şekil 4.1.** Bütün Değişkenlere Ait 10 Kayıttan Elde Edilen Standart ve Aykırı Uyarılara Karşı Ortaya Çıkan Cevaplar



**Şekil 4.2.** 21 Denekten 10 Kayıttan Elde Edilen, Beş Değişkene Ait MMN Cevapları

Şekil 4.3.'de standart uyarının aykırı uyarandan çıkartılmasıyla elde edilen MMN cevapları gösterilmektedir. Verilen sonuçlar 21 bireyden alınmış olan, 4 kayda ait MMN cevaplarının ortalamasıdır. Şekil 4.1. ve 4.2.'deki gibi, Şekil 4.3.'de de, Fz, Cz ve Pz elektrotlarından elde edilmiş cevaplar yer almaktadır. X eksenini süreye, Y ekseninde dalga'nın genliğine ait bilgileri göstermektedir.



**Şekil 4.3.** 21 Denekten 4 Kayıttan Elde Edilen, Beş Değişkene Ait MMN Cevapları

#### 4.1. Amplitüd ve Latans Değerleri

Test ve tekrar test koşullarında alınan frekans, şiddet, lateralite, süre ve boşluk değişkenlerine ait MMN cevaplarının, her birey için 10 ve 4 kayıttan elde edilen ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

10 kayıt ile elde edilen değerlere bakıldığında, en yüksek amplitüdün süre değişkeni (test koşulunda  $-3,30 \pm 1,12$ ; tekrar test koşulunda  $-3,14 \pm 1,10$ ), en düşük amplitüdün ise boşluk değişkeni ile ortaya çıkan MMN cevaplarında elde edildiği (test koşulunda  $-1,70 \pm 0,96$ , tekrar test koşulunda  $-1,36 \pm 0,59$ ) görülmektedir. Latans değerlerinde ise en uzun latansın şiddet değişkeni (test koşulunda  $197,86 \pm 18,03$ ; tekrar test koşulunda  $193,88 \pm 12,02$ ), en düşük latansın ise lateralite değişkeni ile ortaya çıkan MMN cevaplarında elde edildiği (test koşulunda  $170,71 \pm 9,90$ ; tekrar test koşulunda  $168,33 \pm 13,08$ ) görülmektedir (Bkz.Tablo 4.1.).

4 kayıt ile elde edilen değerlere bakıldığında, en yüksek amplitüdün süre değişkeni (test koşulunda  $-3,76 \pm 1,12$ ), en düşük amplitüdün ise boşluk değişkeni ile ortaya çıkan MMN cevaplarında elde edildiği (test koşulunda  $-2,07 \pm 1,08$ ; tekrar test koşulunda  $-1,70 \pm 1,02$ ) görülmektedir. Latans değerlerinde ise en uzun latansın şiddet (test koşulunda  $192,50 \pm 29,05$ ; tekrar test koşulunda  $195,67 \pm 29,05$ ), en düşük latansın ise lateralite değişkeni ile ortaya çıkan MMN cevaplarında elde edildiği (test koşulunda  $171,10 \pm 25,75$ ; tekrar test koşulunda  $162,07 \pm 22,15$ ) görülmektedir (Bkz.Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Beş Değişkene Ait MMN Cevaplarının Amplitüd ve Latanslarının Ortalamaları ile Standart Sapma Değerleri (n:21)

Ortalama ± Standart Sapma	Kayıt Sayısı	Frekans		Şiddet		Lateralite		Süre		Boşluk		
		Test	Tekrar-test	Test	Tekrar-test	Test	Tekrar-test	Test	Tekrar-test	Test	Tekrar-test	
Ortalama ± Standart Sapma	Amplitüd	10	-2,72±0,43	-2,96±0,36	-2,73±1,00	-2,83±1,01	-2,12±0,83	-2,05±0,77	-3,30±1,12	-3,14±1,10	-1,70±0,96	-1,36±0,59
		4	-3,39±1,45	-2,85±1,41	-3,12±1,26	-3,19±1,34	-3,02±1,29	-2,33±1,18	-3,76±1,12	-3,28±1,64	-2,07±1,08	-1,70±1,02
	Latans	10	194,67±16,85	192,14±11,40	198,64±12,56	193,88±16,42	170,71±23,68	168,33±22,06	188,43±24,44	183,81±27,96	185,07±10,74	184,90±8,19
		4	191,62±18,66	190,71±14,03	192,50±29,05	195,67±19,19	171,10±25,75	162,07±22,15	185,29±14,82	191,31±14,60	188,33±25,41	179,55±33,19

#### 4.2. İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (*Paired Samplaes T Test*) Sonuçları

Bütün kayıtlar sonucunda, elde edilen amplitüd ve latans değerlerinin test ile tekrar test durumlarındaki farklarının ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığının araştırılması ‘İki eş arasındaki farkın önemlilik testi’ ile gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.2.’de 10 kayıt, Tablo 4.3.’da 4 kayıttan elde edilen amplitüd değerlerinin ortalama, standart sapma ve t testi sonuçları (p) yer almaktadır.

Beş değişkende, test tekrar test durumlarında elde edilen amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.2). Frekans, şiddet, süre ve boşluk değişkenlerinde, test tekrar test durumlarında elde edilen amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemekteyken, lateralite değişkeni amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmektedir ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** 10 Kayıttan Alınan Amplitüd Değerlerine Ait Veriler (n: 21, ort.:ortalama, SS:standart sapma, p: t testi katsayısı) (\* $p>0,05$ )

		Ölçüm	Ort.	SS	p
10 KAYIT	Frekans	Test	-2,72	0,43	0,214*
		Tekrar-test	-2,96	0,36	
	Şiddet	Test	-2,73	1,00	0,419*
		Tekrar-test	-2,83	1,01	
	Lateralite	Test	-2,12	0,83	0,678*
		Tekrar-test	-2,05	0,77	
	Süre	Test	-3,3	1,12	0,391*
		Tekrar-test	-3,14	1,10	
	Boşluk	Test	-1,7	0,96	0,101*
		Tekrar-test	-1,36	0,59	

**Tablo 4.3.** 4 Kayıttan Alınan Amplitüd Değerlerine Ait Veriler (n: 21, ort.:ortalama, SS:standart sapma, p: t testi katsayısı) (\*p>0,05)

		Ölçüm	Ort.	SS	p
4 KAYIT	Frekans	Test	-3,39	1,45	0,56*
		Tekrar-test	-2,85	1,41	
	Şiddet	Test	-3,12	1,26	0,823*
		Tekrar-test	-3,19	1,34	
	Lateralite	Test	-3,02	1,29	0,013
		Tekrar-test	-2,33	1,18	
	Süre	Test	-3,76	1,12	0,81*
		Tekra-test	-3,28	1,64	
	Boşluk	Test	-2,07	1,08	0,159*
		Tekrar-test	-1,7	1,02	

Tablo 4.4’de 4 kayıt, tablo 4.5’de 10 kayıttan elde edilen latans değerlerinin ortalama, standart sapma ve t testi sonuçları (p) yer almaktadır.

Beş değişkende, test tekrar test durumlarında elde edilen latans değerleri ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (p>0.05) (Tablo 4.4 ve 4.5).

**Tablo 4.4.** 4 kayıttan Alınan Latans Değerlerine Ait Veriler (n: 21, ort.:ortalama, SS:standart sapma, p: t testi katsayısı) (\*p>0,05)

		Ölçüm	Ort.	SS	p
4 KAYIT	Frekans	Test	191,62	18,66	0,843*
		Tekrar-test	190,71	14,03	
	Şiddet	Test	192,50	29,05	0,583*
		Tekrar-test	195,67	19,19	
	Lateralite	Test	171,10	25,75	0,228*
		Tekrar-test	162,07	22,15	
	Süre	Test	185,29	14,82	0,230*
		Tekrar-test	191,31	14,60	
	Boşluk	Test	188,33	25,41	0,304*
		Tekrar-test	179,55	33,19	

**Tablo 4.5.** 10 kayıttan Alınan Latans Değerlerine Ait Veriler (N: birey sayısı, ort.:ortalama, SS:standart sapma, p: t testi katsayısı) (\*p>0,05)

		Ölçüm	n	Ort.	SS	p
10 KAYIT	Frekans	Test	21	194,67	16,85	0,458*
		Tekrar-test	21	192,14	11,40	
	Şiddet	Test	21	198,64	12,56	0,210*
		Tekrar-test	21	193,88	16,42	
	Lateralite	Test	21	170,71	23,68	0,592*
		Tekrar-test	21	168,33	22,06	
	Süre	Test	21	188,43	24,44	0,573*
		Tekrar-test	21	183, 81	27,96	
	Boşluk	Test	21	185,07	10, 74	0,938*
		Tekrar-test	21	184,90	8,19	

### 4.3. Amplitüd ve Latans Değerlerinin Saçılım Grafikleri

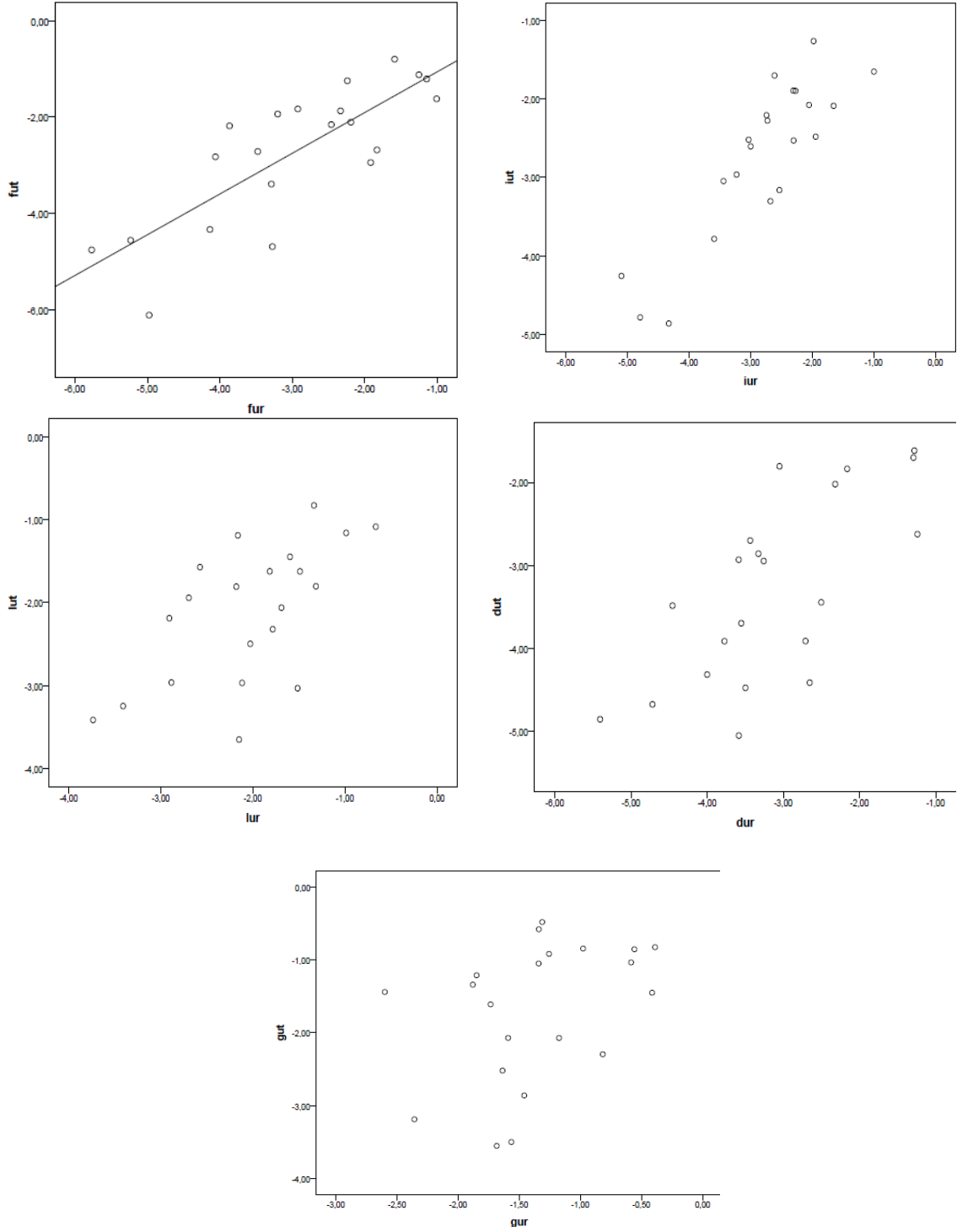
Hem 10'lu hem 4'lü kayıtlarla elde edilmiş, beş değişkene ait, MMN amplitüdlerinin ve latanslarının, test ve tekrar test durumlarındaki değerlerinin dağılımı saçılım grafikler ile gösterilmiştir. Ortalama amplitüd değerlerini içeren saçılım grafikleri Şekil 4.4, 4.5'te, ortalama latans değerlerini içeren saçılım grafikleri ise Şekil 4.6 ve 4.7.'te gösterilmiştir.

Grafiklerde y eksenini test durumundaki, x eksenini tekrar test durumundaki amplitüd yada latans değerlerini göstermektedir. Saçılım grafiklerinde yer alan kısaltmalar Tablo 4.6'da yer almaktadır.

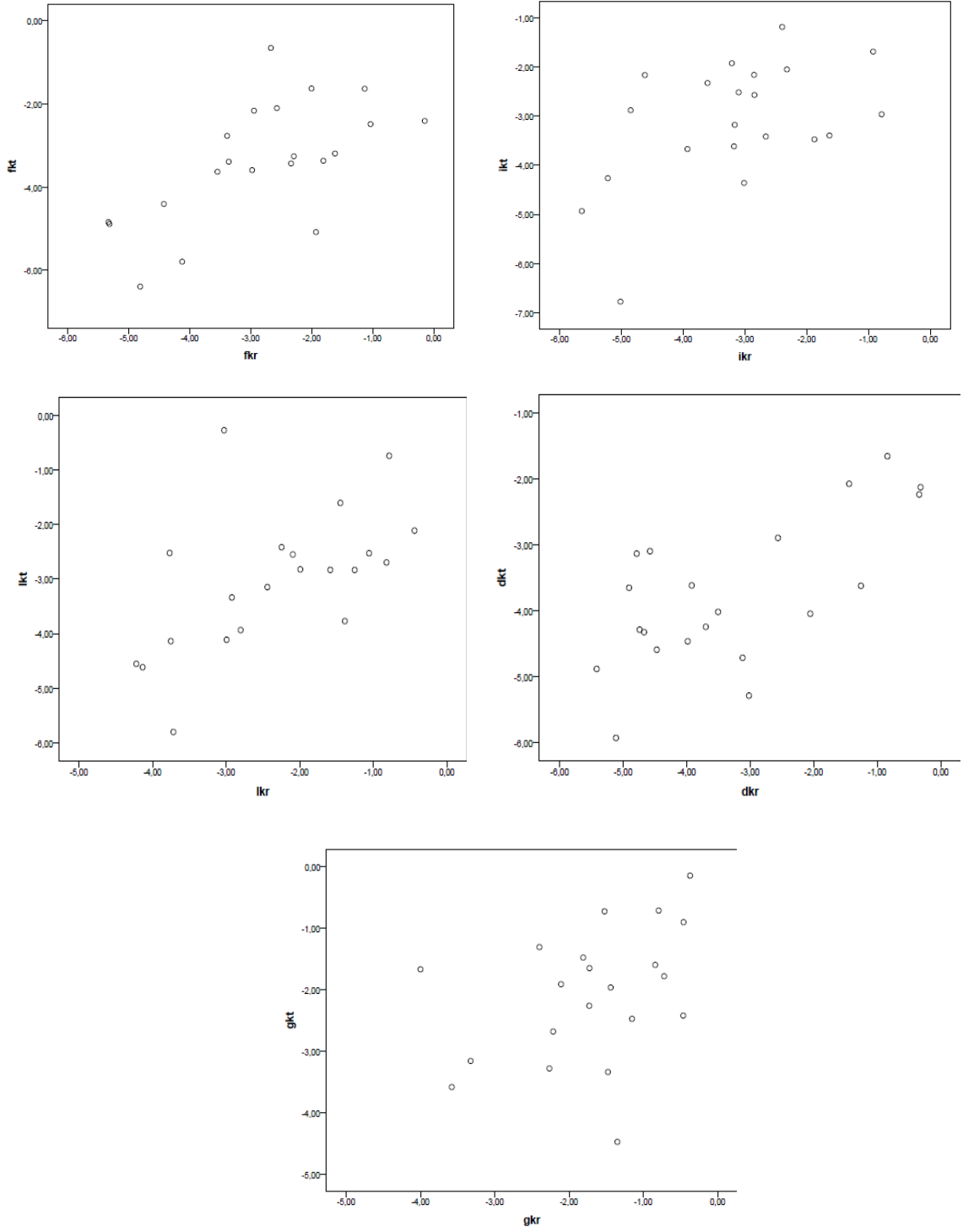
**Tablo 4.6.** Çalışmada Kullanılan Kısaltmaların Açıklamaları

Kısaltma	Açıklama
fut	frekans aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, test
fur	frekans aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, tekrar test
iut	şiddet aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, test
iur	şiddet aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, tekrar test
lut	lateralite aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, test
lur	lateralite aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, tekrar test
dut	süre aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, test
dur	süre aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, tekrar test
gut	boşluk aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, test
gur	boşluk aykırı uyararı, 10 kayıt durumu, tekrar test
fkt	frekans aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, test
fkr	frekans aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
ikt	şiddet aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
ikr	şiddet aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
lkt	lateralite aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
lkr	lateralite aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
dkt	süre aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
dkr	süre aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
gkt	boşluk aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test
gkr	boşluk aykırı uyararı, 4 kayıt durumu, tekrar test

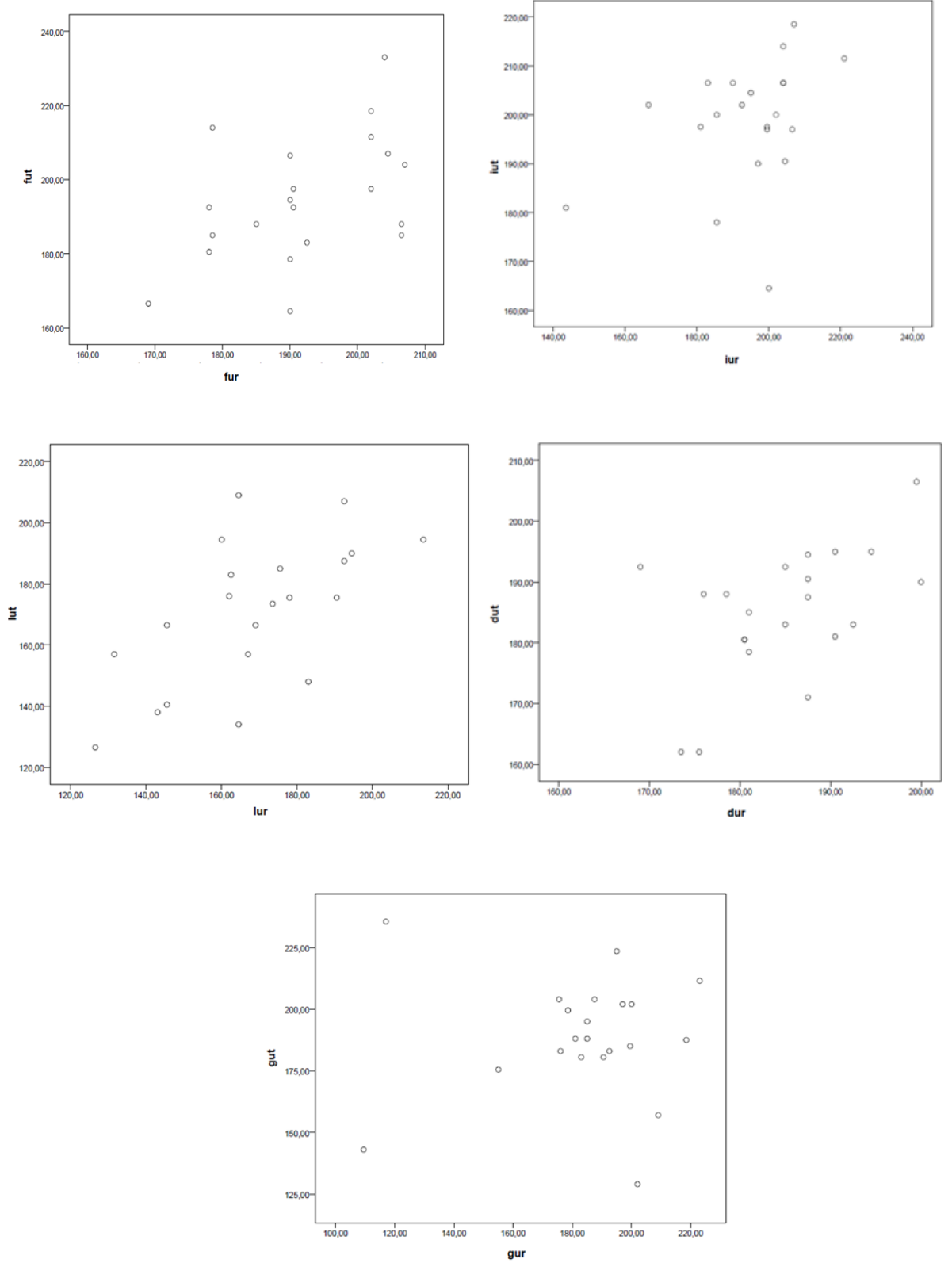




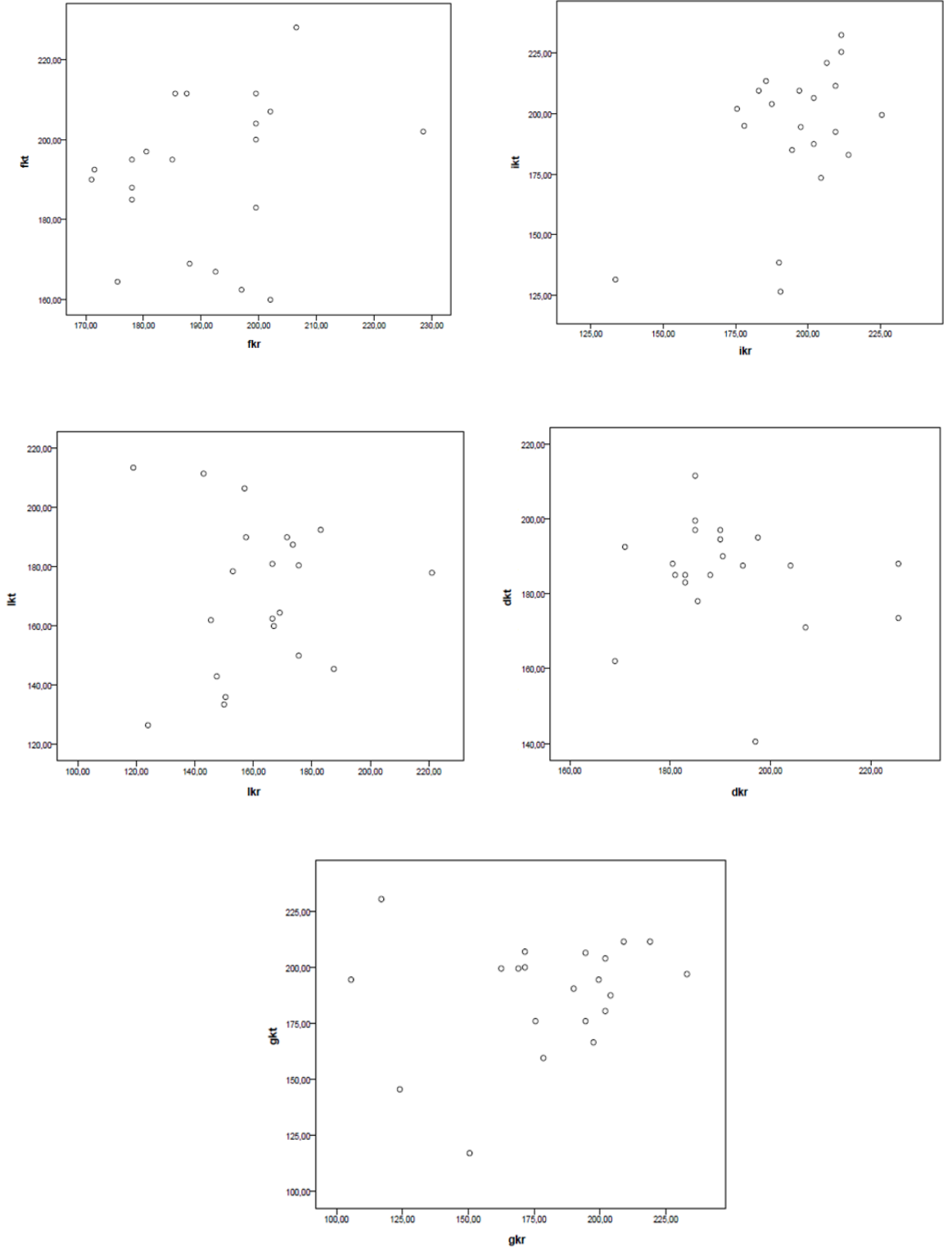
Şekil 4.4. 10 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Amplitüd Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri



**Şekil 4.5.** 4 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Amplitüd Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri



**Şekil 4.6.** 10 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Latans Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri



Şekil 4.7. 4 Kayıttan Elde Edilmiş, MMN Latans Değerlerinin Ortalamalarına Ait Saçılım Grafikleri

#### 4.4. Amplitüd ve Latans Değerlerinin İlişki Değerlendirmeleri

21 deneğin herbirinden, hem 4 kaydın hem de 10 kaydın ortalaması alınarak elde edilen MMN cevaplarının test ve tekrar test durumlarındaki amplitüd ve latans değerleri arasında anlamlı bir ilişki (korelasyon) olup olmadığı ‘Sınıf İçi Korelasyon Katsayısıyla-r (Intraclass Correlation Coefficient - ICC)’ ve ‘Pearson Korelasyon Testi’ ile araştırılmıştır.

4 ve 10 kayıt ortalaması alınarak elde edilen MMN cevaplarına ait amplitüd ve latans değerlerinin test ve tekrar test durumları arasındaki ilişkinin ‘Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı’ ve ‘Pearson Korelasyon Katsayısı’ ile incelenmesi ile elde edilen Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı, Pearson Korelasyon Katsayısı (r), ICC ve Pearson Korelasyon Katsayısı’na ait p değerleri Tablo 4.7, 4.8, 4.9, 4.10’de yer almaktadır.

**Tablo 4.7.** 10 Kayıt Sonucu Elde Edilen Amplitüdlere Ait Değerlendirmeler (ort.: ortalama, SS: standart sapma, ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, r: Pearson Korelasyon Katsayısı, p(2): Pearson Korelasyon Katsayısına ait p değeri, diğer kısaltmalar için Bkz. Tablo 4.6.) (\*p<0,05)

	Ort.±SS	ICC	p	r	p(2)
fut	-2,72 ± 0,43	0,803	0,000*	0,804	0,000*
fur	-2,96 ± 0,36				
iut	-2,73 ± 1,00	0,867	0,000*	0,867	0,000*
iur	-2,83 ± 1,01				
lut	-2,12 ± 0,83	0,615	0,001*	0,616	0,003*
lur	-2,05 ± 0,77				
dut	-3,3 ± 1,12	0,702	0,000*	0,702	0,000*
dur	-3,14 ± 1,10				
gut	-1,7 ± 0,96	0,352	0,054	0,393	0,078
gur	-1,36 ± 0,59				

**Tablo 4.8.** 4 Kayıt Sonucu Elde Edilen Amplitüdlere Ait Değerlendirmeler (\*p<0,05)

	Ort.±SS	ICC	p	r	p(2)
fkt	-3,39 ± 1,45	0,635	0,001*	0,636	0,002*
fkr	-2,85 ± 1,41				
ikt	-3,12 ± 1,26	0,504	0,008*	0,505	0,020*
ikr	-3,19 ± 1,34				
lkt	-3,02 ± 1,29	0,569	0,003*	0,572	0,007*
lkr	-2,33 ± 1,18				
dkt	-3,76 ± 1,12	0,634	0,001*	0,680	0,001*
dkr	-3,28 ± 1,64				
gkt	-2,07 ± 1,08	0,383	0,059	0,384	0,086
gkr	-1,7 ± 1,02				

Hem 10 hem 4 kayıt alınması durumunda, frekans, şiddet, lateralite ve süre değişkenleri sonucunda ortaya çıkan MMN cevaplarının test ve tekrar test durumlarındaki amplitüd değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmekteyken (p<0,05), boşluk değişkeni sonucunda ortaya çıkan MMN cevaplarının test tekrar test durumlarındaki amplitüd değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemektedir (p<0,05) (Bkz. Tablo 4.7- 4.8).

‘ICC’ ve ‘Pearson Korelasyon Katsayısı (r)’ değerlerine bakıldığında, frekans, şiddet ve süre değişkenleri ile ortaya çıkan MMN kayıtlarının, test- tekrar test durumlarındaki amplitüd değerleri arasında kuvvetli ilişki bulunduğu görülürken, lateralite değişkeni ile elde edilen amplitüd değerleri arasında orta düzeyde ve boşluk değişkeni ile elde edilen amplitüd değerleri arasında da zayıf düzeyde ilişki bulunduğu ayrıca görülmektedir (Bkz. Tablo 4.7)

Frekans, şiddet, lateralite ve süre değişkenleri ile ortaya çıkan, 4 kaydın ortalaması alınarak elde edilen MMN kayıtlarının, test- tekrar test durumlarındaki amplitüd değerleri arasında orta düzeyde ilişki bulunurken, boşluk değişkeni ile elde

edilen amplitüd değerleri arasında zayıf düzeyde ilişki bulunmaktadır (Bkz. Tablo 4.8).

**Tablo 4.9.** 10 Kayıt Sonucu Elde Edilen Latanslara Ait Değerlendirmeler (\*p<0,05)

	Ort.±SS	ICC	p	r	p(2)
fut	-194,67 ± 16,85	0,437	0,021*	0,470	0,031*
fur	-192,14 ± 11,40				
iut	-198,64 ± 12,56	0,336	0,063	0,348	0,122
iur	-193,88 ± 16,42				
lut	-170,71 ± 23,68	0,618	0,001*	0,619	0,003*
lur	-168,33 ± 22,06				
dut	-188,43 ± 24,44	0,489	0,010*	0,507	0,019*
dur	-183,81 ± 27,96				
gut	-185,07 ± 10,74	0,012	0,479	0,012	0,958
gur	-184,90 ± 8,19				

**Tablo 4.10.** 4 Kayıt Sonucu Elde Edilen Latanslara Ait Değerlendirmeler (\*p<0,05)

	Ort.±SS	ICC	P	r	P(2)
fkt	-191,62 ± 18,66	0,215	0,168	0,224	0,330
fkr	-190,71 ± 14,03				
ikt	-192,50 ± 29,05	0,443	0,020*	0,481	0,027*
ikr	-195,67 ± 19,19				
lkt	-171,10 ± 25,75	0,044	0,423	0,044	0,849
lkr	-162,07 ± 22,15				
dkt	-185,29 ± 14,82	-0,149	0,745	-0,149	0,521
dkr	-191,31 ± 14,60				
gkt	-188,33 ± 25,41	0,168	0,227	0,174	0,450
gkr	-179,55 ± 33,19				

10 kayıt alınması durumunda, frekans, lateralite ve süre değişkenleri sonucunda ortaya çıkan MMN cevaplarının test ve tekrar test durumlarındaki latans değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmektedir ( $p<0,05$ ). Şiddet ve boşluk değişkeni sonucunda elde edilen latans değerleri arasında ise, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemektedir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.9).

4 kayıt alınması durumunda, şiddet değişkeni sonucunda ortaya çıkan MMN cevaplarının test tekrar test durumlarındaki latans değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ). Frekans, lateralite, süre ve boşluk değişkenleri sonucunda elde edilen latans değerleri arasında ise, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemektedir ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.10).

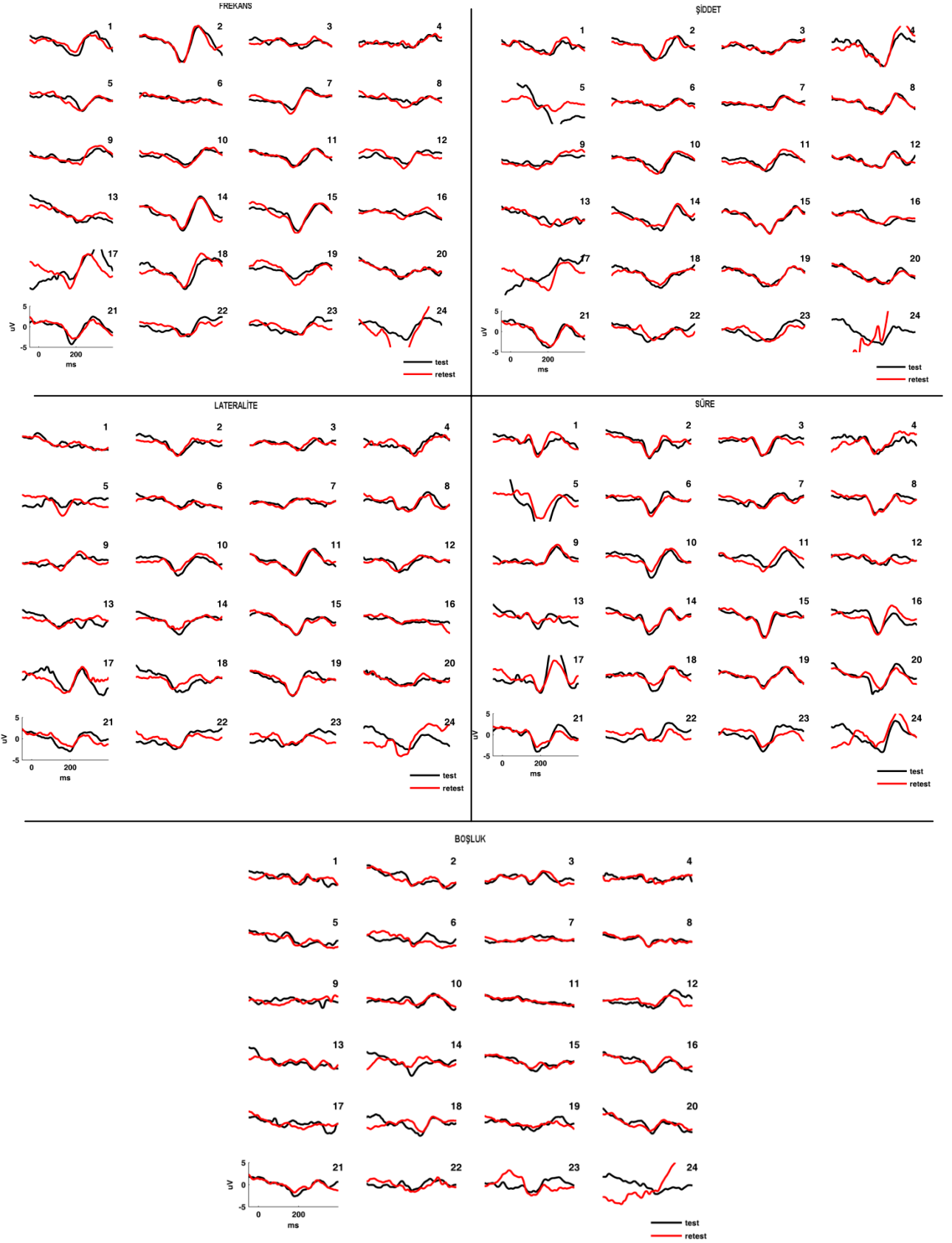
ICC ve r değerleri açısından ele aldığımızda ise, frekans, lateralite ve süre değişkenleri ile ortaya çıkan, 10 kaydın ortalaması alınarak elde edilen MMN kayıtlarının, test- tekrar test durumlarındaki latans değerleri arasında orta düzeyde ilişki bulunduğu, şiddet değişkeni ile elde edilen latans değerleri arasında zayıf düzeyde ilişki bulunduğu ve boşluk değişkeni ile elde edilen latans değerleri arasında ise ilişki bulunmadığı görülmektedir (Bkz. Tablo 4.9).

Şiddet değişkeni ile ortaya çıkan, 4 kaydın ortalaması alınarak elde edilen MMN kayıtlarının, test- tekrar test durumlarındaki latans değerleri arasında orta düzeyde ilişki bulunurken, frekans, lateralite ve boşluk değişkeni ile elde edilen latans değerleri arasında zayıf düzeyde, süre değişkeni ile elde edilen latans değerleri arasında ise negatif yönde zayıf ilişki olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 4.10).

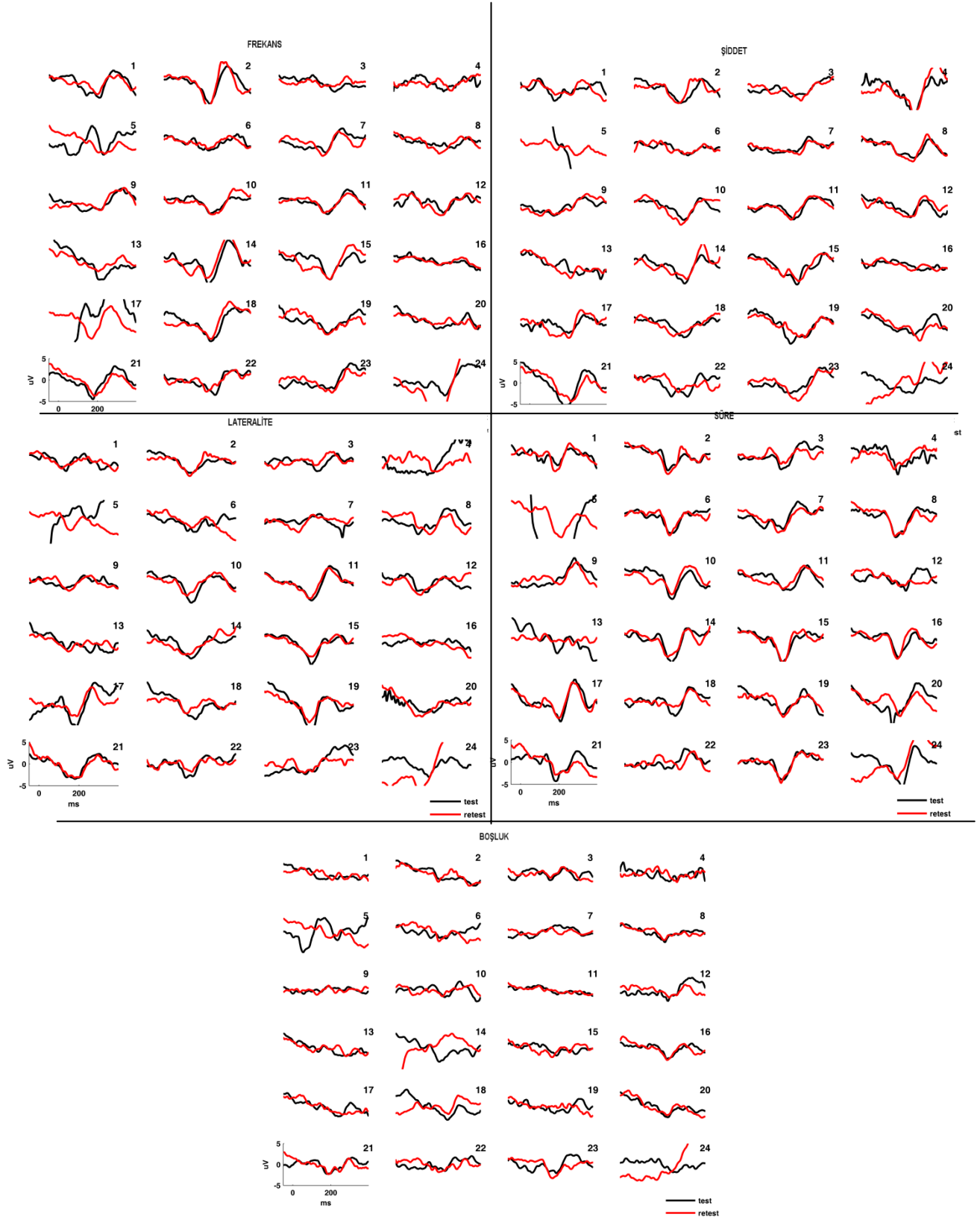
#### **4.5. Çalışma Kapsamında Alınan Bütün Deneklere Ait MMN Cevapları**

Çalışma kapsamında 24 bireye MMN testi uygulanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi üç birey test-tekrar test değerlendirmeleri dışında bırakılmıştır. Bütün bireylerin hem test hem tekrar test durumlarında, beş değişkenden elde edilen MMN cevapları Şekil 4.8 ve 4.9'te yer almaktadır. Şekillerde y eksenini amplitüde ait (mV), x eksenini ise latansa ait bilgileri göstermektedir. Siyah çizgiler test, kırmızı çizgiler tekrar-test durumlarındaki MMN cevaplarını ifade etmektedir.





Şekil 4.8. 24 Denekten, 10 Kayıta Kaydedilmiş Beş Değişkene Ait MMN cevapları.



Şekil 4.9. 24 Denekten, 4 Kayıta Kaydedilmiş Beş Değişkene Ait MMN cevapları.

## TARTIŞMA

Konuşma, çok çeşitli frekans ve şiddet değişkenlerini içeren karmaşık sinyallerden meydana gelen bir sistemdir. Konuşma algısı spektral ve temporal ipuçlarına bağlıdır. Spetral değişim, sesin akustik özelliklerini (frekans, şiddet, süre v.b.) içeren dinamik ve kompleks bir yapıya sahiptir. Sesin algılanması spektral ipuçların kullanılması ve ayırte edilmesi ile mümkündür. Temporal ipuçları ise bu kompleks girdinin anlaşılması için gerekli olan bu yapıya hizmet eder ve bu ipuçları sesin anlaşılması için gerekli duyuşal (*echoic* hafıza) hafıza ile beraber görev yapar (83, 84). Konuşma algısı için gerekli olan bu parametrelerin tek bir uygulamada ayrı ayrı değerlendirilmesi klinik uygulama açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle bu çalışmada konuşmanın algılanmasının objektif yorumlanmasına ilişkin olarak çok değişkenli MMN uygulamasının yapılması ve beş değişkenli uygulama ile elde edilen MMN cevaplarının güvenilirliğini ve klinik kullanımda en az sürede en güvenilir MMN kayıt sayısını belirlemek amaçlanmıştır.

1990'lardan itibaren MMN'nin, pasif dinleme durumunda ölçülebilen kortikal işitsel potansiyellerden olması sebebiyle popülerliği artmıştır. Fakat klinik kullanımda sesin birden çok özelliği değerlendirilmek istendiğinde test süresi uzamaktadır. Naantanen ve ark.'nın (2004) beş değişkenli uyaran modelini geliştirmesi ile birlikte aynı sürede sesin bir çok özelliğinin aynı anda değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeyi takiben günümüze kadar, çok değişkenli MMN uygulamalarıyla ilgili farklı alanlarda bir çok çalışma yapılmıştır. Çok değişkenli MMN çalışmalarında farklı alanları değerlendirmek amacı ile saf ses uyaran ve konuşma uyaranları kullanılmıştır. Yapılan bir çok çalışmada çok değişkenli paradigma uygulaması ile kısa sürede daha çok aykırı uyarana ait MMN cevaplarının değerlendirildiği belirtilmiştir (15,16,17,85).

Naantanen ve ark., beş değişkenli uyaran modelini geliştirmeden önce, 'Kısa sürede daha çok veriye nasıl ulaşılabilir?' sorusuna yanıt aramışlar ve üç değişkeni aynı oturumda uygulamışlardır (85). Süre (-%66,-%33,-%16), frekans ( $\pm$ %10,  $\pm$ %5,  $\pm$ %2.5) ve şiddet (-15dB, -10dB, -5dB) aykırı uyaranlarını üç farklı değişken kullanarak tek seansta dokuz aykırı uyaranın kullanılmasını sağlamışlardır ve elde edilen MMN cevaplarının test-tekrar test güvenilirliğini araştırmışlardır. Bütün

değişkenleri tek oturumda sundukları için ortalama uygulama süresi 55 dakika olmuştur. Sonuç olarak da, en güvenilir aykırı uyaran özelliklerini, 'süre -%66' 'frekans  $\pm$ %10' ve 'şiddet- 15dB' olarak belirlemişlerdir. Bu bulgular sonucunda, değişkenleri en güvenilir buldukları şekilde sunarak, frekans, şiddet ve süre değişkenleri hakkında, tek oturumda, daha kısa sürede (15-20 dk. gibi) MMN cevabı elde edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (85). Test süresinin kısalığının önem kazandığı klinik şartlarda ve hasta popülasyonlarında, MMN ile işitsel bilginin ayırtedilmesinin değerlendirilmesi oldukça önem kazanmıştır.

Beş değişkenli MMN uygulamasında ise, Naantanen ve ark.'ları 1999 yılında yaptıkları çalışmada öne sürdükleri düşünceden ilerleyerek tek oturumda, ön görülen sürede (15-20 dk.), beş uyarana ait MMN cevaplarını güvenilir şekilde kaydedebilmişlerdir. (85, 14). Böylece, kısa sürede işitsel uyarının bir çok özelliğine ait kortikal ayırtetme bilgisinin elde edilmesi sağlanmıştır (14). Birden çok değişkene ait aykırı uyarıların aynı oturumda verildiği ve değerlendirmelerinin ayrı ayrı yapılabilirdiği bu uygulama kullanılarak saf ses ve konuşma uyarılarıyla ilgili farklı popülasyonlarda bir çok çalışma yapılmıştır (15, 16, 17, 85, 86, 87).

Beş değişkenli uyaran modelinin temeli, her aykırı uyarının, standart uyaran hafıza izini kuvvetlendirdiği düşüncesine dayanır (14). Kujala ve ark.'ı, disleksik yetişkinlerde santral işitsel sistem bozukluğunu değerlendirmek için, beş değişkenli uyaran modelinin klasik *oddball paradigması*'na göre daha hassas olduğunu bulmuşlardır (86). Pettigrew ve ark.'ı ise konuşma uyarını kullanarak, yetişkinlerde çok değişkenli uyaran modelinin, MMN değerlendirmesi için başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir (87). Bu çalışmada ise uyaran sunumu, Naantanen ve ark.'nın geliştirdiği gibi ve aynı zamanda Pettigrew ve ark.'nın da kullandığı gibi çok değişkenli oddball paradigmasıyla (çok değişkenli modelin *oddball paradigması* şeklinde sunulması) yapılmıştır (14, 85).

Fisher ve ark.'ı 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, aykırı uyaran olasılığının üç değişkenli model ile beş değişkenli model üzerindeki etkisini araştırmışlardır (16). Üç değişkenli modelde aykırı uyarılar frekans, şiddet ve süre içermekteyken, beş değişkenli modelde ise frekans, şiddet, süre, boşluk ve lokalizasyonu içermektedir. Sonuç olarak, üç değişkenli modelde frekans ve süre

aykırı uyananlarından elde edilen MMN amplitüdlerinde, beş değişkenli modelde elde edilenlere göre azalma bulmuşlardır. Bunu da aykırı uyanan olasılığının artmasına bağlamışlardır (16). Aykırı uyanan olasılığının artması hem standart uyanan hafızasında bir zayıflamaya, hem de aykırı uyananın bölünmüş hafıza izinde gelişmeye sebep olmaktadır (16, 88, 89). Bu sebeple yüksek amplitüdü MMN cevaplarını gözlemleyebilmek için, bu çalışmada hem beş uyananlı model kullanılmış, hem de uyanan sunumları çok değişkenli *oddball paradigmasıyla* gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya 24 birey dahil edilmiştir. Yapılan EEG değerlendirmeleri sonucunda, 3 birey test-tekrar test MMN cevaplarındaki açıklanamayan ve olağandışı uyumsuzluk sebebiyle güvenilirlik değerlendirmeleri dışında bırakılmıştır. Bu bireylerin kayıtları esnasında bazı uyumsuzlukların olduğu ve tekrar ele alınması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca bilindiği üzere MMN, işitsel ayırtetme ve işleme fonksiyonunda herhangi bir bozukluk olmasada, bazı bireylerde analiz programının ortaya çıkartamayacağı kadar küçük amplitüdü olarak gözlemlenebildiği gibi bazı bireylerde gözlenemeyebilmektedir (17, 19, 24).

MMN çalışmalarında genellikle değerlendirme için amplitüdün en yüksek olduğu Fz elektrodu seçilir (24). Yapılan bazı çalışmalarda farklı aykırı uyanarlarda, parietal ve santral bölgedeki diğer elektrotlardan da(Cz, C4, C3, Pz, P3, P4 v.b.) yüksek amplitüdü MMN cevaplarının alındığından rapor ediliyor olsa da en yüksek amplitüdü MMN cevabının frontal bölgede yer alan 'Fz' elektrodunda gözlemlendiği, bir çok çalışmada gözlenmiştir (5, 8, 9, 15, 16, 85). Bu bölgeden en yüksek amplitüdü cevabın alınmasının sebebi olarak ise, MMN'nin genellikle supratemporal kortekslerde bilateral olarak yaratılan aktivitenin toplamı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (43, 44, 45). Bu çalışmada da bütün değişkenlerde en yüksek amplitüdü MMN cevaplarını Fz elektrotta kaydedildiği gözlemlendiği için test-tekrar test değerlendirmelerinde Fz elektrot kullanılmıştır (Bkz.Şekil 4.2 ve 4.3).

Test sırasında denekler kendilerinin seçtikleri bir filmi izlemişler yada kitap okumuşlardır. Gözlemlerimiz, film izlediklerinde testi daha rahat tamamladıkları ve daha az göz hareketinden kaynaklına artifakt meydana geldiği yönündedir.

Gözlemlenen bu durum, Kathmann ve ark.'nın 1999 yılında yaptıkları çalışma ile paralellik göstermektedir (90).

21 bireyden, Fz elektrottan kaydedilmiş, MMN cevaplarının amplitüd ve latans değerleri gözönüne alınarak yapılan test-tekrar test değerlendirmelerinde, bireysel tekrar edilebilirlik, 21 bireyin ortalaması alınarak elde edilen tekrar edilebilirlikten amplitüd değerleri dikkate alındığında çok farklılık gözlenmese de (boşluk değişkeni hariç), latans değerleri açısından oldukça düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatürde yer alan MMN güvenilirlik çalışmalarıyla uyumludur (91, 92, 93, 90). Fakat literatürden farklı olarak, latans değerlerini grup olarak incelediğimizde, beş değişkende de güvenilirliği gözlemlenebiliyorken, bireysel olarak incelendiğinde özellikle dört kayıt durumunda, şiddet değişkeni hariç diğer değişkenlerde güvenilirlik gözlenmemektedir. Bu durumun iki sebebi olabilir; birincisi; Paukkenen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ölçüm hata miktarı az bile olsa, latans değerlerinin etkilendiğini ve arttığını belirtmişlerdir (84). Bu bulgudan yola çıkarak, latans değerlerinin bireysel faktörlerden (bireyin ne ile meşgul olduğu, deri direnci, bireyin uyku hali v.b.) daha çok etkilenebildiği, bu sebeple, bireysel faktörlerin test ve tekrar test durumlarında, tutarlı olması konusunda daha katı davranılması gerektiği düşünülmektedir. İkinci neden ise; literatürde yer alan bir çok çalışmadan farklı olarak, bu çalışmadaki analizlerde, amplitüd değerinin bulunduğu nokta latans değeri olarak kabul edilmemiştir. Latans hesaplamaları, elde edilen MMN cevabında, taban çizgisinin altında kalan alana göre yapılmıştır. Bunun da, bireysel olarak latans değerlerindeki farklılığa yol açmış olabileceği düşünülmektedir.

Grup olarak yapılan değerlendirmelerde, amplitüd ve latans değerleri tekrar eder bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Bu bulgunun hem onlu hem de dörtlü kayıt durumlarında aynı bulunması, dört kayıt sayısının da yeterli olduğu sonucuna ulaşmamızı sağlamıştır (lateralite değişkeninde amplitüd değerlendirmesi hariç).

Bireysel değerlendirmelerde ise, latans değerlerinde onlu kayıt durumunda şiddet ve boşluk değişkeni haricinde frekans, süre ve lateralite değişkenlerinde tekrar eder bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Fakat dörtlü kayıtlarda şiddet değişkeni haricinde tekrar eder bulunmamıştır ( $p<0,05$ ). Amplitüd değerlerinde ise, boşluk değişkeni haricinde

diğer dört değişken (frekans, şiddet, süre, lateralite) sonucunda ortaya çıkan MMN cevaplarında, hem dört hem on kayıt durumunda, bireysel olarak test ile tekrar test arasında ilişki bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bu sonuçlar, amplitüd değerlerinin ve dört kayıt gibi kısa süreli uygulamanın, klinik değerlendirmelerde güvenilir şekilde kullanılabilceğini gösterirken, latans değerlendirmelerinde dört kayıt sayısının yeterli olmadığını göstermiştir. Ayrıca kayıt sayısının fazla olmasının, şiddet değişkenini kötü yönde etkileyebileceğini söylemek mümkün olabilir. Diğer taraftan, boşluk değişkeni sonucunda ortaya çıkan MMN cevaplarının amplitüd değerlerinde ilişkinin gözlenememesinin nedeninin, bu değişken sonucunda elde edilen amplitüd değerlerinin düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (on kayıta, testte:  $-1,70 \pm 0,96$ , tekrar testte  $-1,36 \pm 0,59$ ; dört kayıta, testte:  $-2,07 \pm 1,08$ , tekrar testte:  $-1,70 \pm 1,02$ ).

MMN yetişkinlerde genellikle, uyarının verilmesinden sonra, 150-250 msn arasında negatif bir tepe noktası yapar (14, 19, 38, 40). Bu çalışmada da onlu ve dörütlü kayıtlarda literatüre uygun olarak elde edilmiştir.

MMN, rutin olarak uygulanabilmesi klinik koşullara bağlı, davranışsal yöntemlerle değerlendirilemeyen birey, çocuk ve infantlarda yada davranışsal testlerle ilişkilendirilmek istenen durumlarda güvenilir olarak kullanılacak objektif bir test olarak görülmektedir. Gelişen teknoloji ve klinik şartlar ile MMN'nin yapılabirlik yaşının düşmesi de, klinik bir avantaj olarak düşünülebilir. Ayrıca son yıllarda yeni doğanlarda ve fetuslarda yapılan İUP ve MMN ölçüm çalışmaları da literatüre eklenmiştir (94, 95). MMN'nin, sadece işitme kaybı açısından değil, konuşma bozukluklarında da erken tanı ve değerlendirmeye yardımcı olabileceği çalışmalarda belirtilmiştir. Leppanen ve ark.'nın 6 ay 5 günlük, disleksi açısından genetik risk faktörü taşıyan 37 yeni doğanda yaptığı bir çalışmada, denekler annelerinin kucağında oturur durumda iken testi tamamlamışlardır. Disleksi açısından risk faktörü taşıyan infantlarda, kontrol grubuna göre daha büyük durasyon değişikliklerinde MMN cevabı gözlemlemişlerdir. Ayrıca sağ hemisferden alınan cevaplarda, iki grup arasında herhangi bir farklılık bulunmaz iken, sol hemisferde riskli grupta daha küçük amplitüdü MMN cevapları kaydedilmiştir (95).

Kujula ve ark.'ları disleksik çocuklarda işitsel-görsel eğitim programının etkinliğini değerlendirmek için MMN çalışması yapmışlardır (96). Çalışma

grubundaki disleksik çocuklara 7 hafta süren işitsel-görsel eğitim programı vermişler ve eğitim öncesinde ve sonrasında tonal uyaranları kullanarak, çalışma ve kontrol grubuna MMN uygulamışlardır. Eğitim alan gruptaki çocukların hem okuma becerilerinde hem de MMN amplitüdlerinde anlamlı bir artış gerçekleşirken, kontrol grubunda hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (97). Bu çalışmadan yola çıkarak, farklı tonal uyaranlar kullanılarak yapılan MMN'nin işitsel eğitim alan işitme cihazlı ve koklear implantlı çocuklarda da aynı şekilde gelişimi değerlendirmek amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir.

Nââtânen tonal uyaranlar ve konuşma uyaranları kullanılarak yapılan MMN ve MMNm çalışmalarında, kullanılan uyaran fark etmeksizin, her sesin duyuşal hafızanın nörofizyolojik temellerine denk gelen sınırlarda işlendiğini belirtmiş ve bu işlevin yeterliliğinin, aynı anda işlenen sesler arasındaki farkın farkedilebiliyor olmasının da, MMN ile değerlendirilebileceğini bildirmiştir (98).

Yapılan bu çalışma ile farklı değişkenlerin tek bir MMN uygulamasında güvenilir olarak değerlendirilmesi ve ayrı ayrı analiz edilebilmesi klinik uygulamada büyük bir avantaj olarak görülmektedir. Ayrıca bu sonuçların, davranışsal testlerle ilişkilendirilmesi, çocuk ve yetişkinlerin konuşma algısı ve işitsel ayırtetme profillerinin belirlenmesinde büyük bir yarar sağlayacağı düşünülmektedir.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 18-32 yaş arasında 21 sağlıklı bireye bir hafta aralıklarla uygulanan beş değişkenli MMN testi sonucunda elde edilen amplitüd ve latans değerleri tekrar edilebilirlikleri açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca kayıtlar, klinik kullanımda kısa test süresini belirleyebilmek için, onlu set bulguları ile dörtlü set bulguları karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Grup olarak değerlendirildiğinde, hem onlu hem dörtlü kayıt durumlarında, amplitüd (boşluk değişkeni haricinde) ve latansın (beş değişkeninde) test-tekrar test değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
2. Bireysel olarak değerlendirildiğinde hem onlu hem dörtlü kayıt durumlarında, frekans, şiddet, lateralite ve süre değişkenleri sonucunda ortaya çıkan MMN amplitüd değerlerinde, test ve tekrar test arasında anlamlı ilişki bulunurken, boşluk değişkeninde ilişki bulunmamıştır.
3. Bireysel olarak değerlendirildiğinde onlu kayıt durumunda, frekans, lateralite ve süre değişkenleri sonucunda ortaya çıkan MMN latans değerlerinde, test ve tekrar test arasında anlamlı ilişki bulunurken, şiddet ve boşluk değişkeninde ilişki bulunmamıştır.
4. Bireysel olarak değerlendirildiğinde dörtlü kayıt durumunda, frekans, boşluk, lateralite ve süre değişkenleri sonucunda ortaya çıkan MMN latans değerlerinde, test ve tekrar test arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, şiddet değişkeninde ilişki bulunmuştur.
5. Dört kayıt alınması durumunda, özellikle amplitüd değerlendirmelerinde güvenilir cevap elde edilmiştir.
6. Beş değişkenli MMN uygulaması, aynı anda bir çok değişkene yönelik bilgi edinilmesinde güvenilir olarak kullanılabilir bir uygulamadır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda öneriler aşağıda sıralanmıştır.

1. MMN'nin odyolojide, yetişkin bireylere kıyasla bebek ve çocuklarda, hasta popülasyonu nedeni ile, daha sık kullanılacağı düşünülmektedir. Bu sebeple bir sonraki çalışma bu doğrultuda planlanabilir.
2. MMN testi çocuklarda değerlendirme aracı olarak kullanılırken, latans farklılıklarının gözönüne alınması gerekliliği unutulmamalıdır. Bebek ya da küçük çocuklarda latans değerlerinin gözlemlenmesi ve test koşullarının en uygun şekilde düzenlenebilmesi amacıyla bir çalışma planlanabilir.
3. Bu çalışmada, beş değişkenli uyaran modelinde, frekans, süre, boşluk, lateralizasyon ve şiddet aykırı uyaranları kullanılmıştır. Fakat, bu beş değişkenden araştırılmak istenmeyen uyaran çıkartılıp, araştırılmak istenilen herhangi bir uyaran eklenerek farklı hasta popülasyonlarında (koklear implant kullanıcıları, işitme cihazı kullanıcıları v.b.) MMN cevapları araştırılabilir.
4. Beş değişkenli uyaran modelinde konuşma uyaranlarının, aykırı uyaran olarak kullanılıp, davranışsal testlerle ilişkilendirilip, birey veya çocuk hakkında konuşmanın algılanmasına yönelik tanımlayıcı bir profilin geliştirilmesinin planlanması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Shamma, S. (2001). On the role of space and time in auditory processing. *Trends Cogn Sci*, 5, 340–348.
- 2- Cowan, N. (1984). On short and long auditory stores. *Psychol Bull*, 96, 341-370.
- 3- Sperling, G.(1960). The information available in brief visual presentations. *Psychol Monogr*, 74, Whole No. 498.
- 4- Regan, D. (1989). *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. New York, Elsevier.
- 5- Näätänen, R. (1992). *Attention and Brain Function*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 26-36.
- 6- Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D., & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 436-450.
- 7- Shinozaki N., Yabe H., Sato Y., Hiruma T., Sutoh T., Nashida T., Matsuoka T., Kaneko S. (2002). The difference in Mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia. *Biol Psychol*, 59 105–119.
- 8- Baldeweg T., Klugman A., Gruzelier J., Hirsch S. R. (2004). Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 69, 203– 217.
- 9- Schulte-Korne G., Deimel W., Bartling J., Remschmidt H. (2001). Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity \_MMN. *Int J Psychol*, 40, 77-87.
- 10- O’Conno K. (2012). Auditory processing in autism spectrum disorder: A review. *Neurosci Biobehav R*, 36, 836–854.
- 11- Näätänen R. (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychol*, 48, 179–188.
- 12- Cooper R. J., Todd J., McGill K., Michie P. T. (2006). Auditory sensory memory and the aging brain: A mismatch negativity study. *Neurobiol Aging*, 27, 752–762.
- 13- Pettigrew, C. M., Murdoch, B. E., Kei, J., Ponton, C. W., Alku, P., Chenerey, H. J. (2005). The mismatch negativity (MMN) response to complex tones and spoken words in individuals with aphasia. *Aphasiology*, 19, 131–163.

- 14- Näätänen R., Pakarinen S., Rinne T., Takegata R. (2004). The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol*, 115, 140–144.
- 15- Partanen E., Torppa R., Pykäläinen J., Kujala T., Huotilainen M. (2013). Children's brain responses to sound changes in pseudo words in a multifeature paradigm. *Clin Neurophysiol (in press)*.
- 16- Fisher D. J., Grant B., Smith D. M., Knott V. J. (2011). Effects of deviant probability on the 'optimal' multi-feature mismatch negativity (MMN) paradigm, *Int J Psychol*, 79, 311–315.
- 17- Petermann M., Kummer P., Burger M., Lohscheller J., Eysholdt U., Dollinger M. (2009). Statistical detection and analysis of mismatch negativity derived by a multi-deviant design from normal hearing children. *Hearing Res*, 247, 128–136
- 18- Duncan C. C., Barry R. J., Connolly J. F., Fischer C., Michie T.P., Näätänen R., Polich J., Reinvang I., Petten C. V.(2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*, 120, 1883–1908.
- 19- Katz J.(2002). *Handbook of Clinical Audiology* (5. bs.). A Wolters Kluwer Company, 235-253.
- 20- Martin, B. A., Tremblay, K. L., Stapells, D. R. (2008). Principals and applications of cortical auditory evoked potentials, Research and clinical applications IV, Chapter 23, 310-346.
- 21- Abrahams, D. A., Kraus N.(2008). Pathway Representations of Speech Sounds in Humans, Hood K. (Ed)., Chapter 26, 611-626.
- 22- Tremblay K. L., Friesen L., Martin B. A., Wright R.. (2003). Test-Retest Reliability of Cortical Evoked Potentials Using Naturally Produced Speech Sounds. *Ear Hearing*.
- 23- Wesson B. C., Wunderlich J. (2003). Auditory evoked potentials from the cortex: audiology applications. *Curr Opin Otolaryngo*, 11:372–377.
- 24- Hall W. J. (2006). *New Handbook of Auditory Evoked Responses III* (1.bs.). Pearson.

- 25- Näätänen, R., Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24: 375–425.
- 26- Ponton C., Don M., Masuda. A. (1996). Maturation of human cortical auditory function: differences between normal hearing and cochlear implant children. *Ear Hearing*, 17(5): 430.
- 27- Swink S. D. (2010). Auditory event-related potentials recorded during passive listening and speech production.
- 28- Sharma A., Kraus N., McGee T. J., Nicol T. G. (1997). Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroen Clin Neuro*, 104, 540–545.
- 29- Tonnquist U., Borg I., Spens K.E. (1995). Topography of auditory evoked long-latency potentials in normal children, with particular reference to the N1 component. *Electroen Clin Neuro*, 95: 34–41.
- 30- Tonnquist-Uhlen I., Borg E., Spens K.E. (1995). Topography of auditory evoked long-latency potentials in normal children, with particular reference to the N1 component. *Electroen Clin Neuro*, 95: 34–41.
- 31- Martin B. A., Tremblay K. L., Korczak P. (2008). Speech Evoked Potentials: From the Laboratory to the Clinic. *Ear Hearing*, VOL. 29, NO. 3, 285–313.
- 32- Martin B. A., Boothroyd A. (1999). Cortical, auditory, evoked potentials in response to changes of spectrum and amplitude. *J. Acoust. Soc. Am.*, 107-4.
- 33- Martin B. A., Boothroyd A., Dassan A., Leach-Berth T. (2010). Stimulus Presentation Strategies for Eliciting the Acoustic Change Complex: Increasing Efficiency, *Ear Hearing*.
- 34- Friesen L. M., Tremblay K. L. (2006). Acoustic Change Complexes Recorded in Adult Cochlear Implant Listeners. *Ear Hearing*.
- 35- Squires N.K, Squires K.C, Hillyard S.A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroen Clin Neuro*, 38(4):387-401.

- 36- Ferrari, V. J. (2010). Detecting Novelty and Significance. *J Cognitive Neurosci*, 22(2), 404-411.
- 37- İsoğlu-Alkaç, Ü. (2007). Event-related potentials during auditory oddball, and combined auditory oddball–visual paradigms. *Int J Neurosci*, 117(4), 487-506.
- 38- Näätänen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin Neurophysiol*, 2 544–2590.
- 39- Ponton C.W, Don M., Eggermont J.J., Kwong B. (1997). Integrated mismatch negativity (MMNi): a noise-free representation of evoked responses allowing single-point distribution-free statistical tests. *Electroen Clin Neuro*, 104(4):381-2.
- 40-Tiitinen H., May P., Reinikainen K., Näätänen R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 370:90–2.
- 41- Näätänen R., Paavilainen P., Alho K., Reinikainen K., Sams M. (1989). Do eventrelated potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neurosci Lett*, 98:217–21.
- 42- Escera C., Alho K., Schroger E., Winkler I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neuro-Otol*, 5:151–66.
- 43- Rinne T., Gratton G., Fabiani M., Cowan N., Maclin E., Stinard A., et al. (1999). Scalp-recorded optical signals make sound processing in the auditory cortex visible. *NeuroImage*, 10:620–4.
- 44- Jemel B., Achenbach C., Muller BW., Ropcke B., Oades RD. (2002). Mismatch negativity results from bilateral asymmetric dipole sources in the frontal and temporal lobes. *Brain Topogr*, 15:13–27.
- 45-Scherg M., Vajsar J., Picton T.W. (1989). A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *J Cogn Neurosci*, 1:336–55.
- 46- Umbricht D., Vyssotki D., Latanov A., Nitsch R., Lipp H.P. (2005). Deviant related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice?. *Clin Neurophysiol*, 116:353–63.

- 47- Eriksson J., Villa (2005). Event-related potentials in an auditory oddball situation in the rat. *BioSystems*, 79:207–12
- 48- Lazar R., Metherate R. (2003). Spectral interactions, but no mismatch negativity, in auditory cortex of anesthetized rat. *Hearing Res*, 181:51–6.
- 49- Pincze Z., Lakatos P., Rajkai C., Ulbert I., Karmos G. (2002). Effect of deviant probability and interstimulus / interdeviant interval on the auditory N1 and mismatch negativity in the cat auditory cortex. *Cognitive Brain Res*, 13, 249–253.
- 50- Pincze Z., Lakatos P., Rajkai C., Ulbert I., Karmos G. (2001). Separation of mismatch negativity and the N1 wave in the auditory cortex of the cat: a topographic study. *Clinical Neurophysiol*, 112, 778±784.
- 51- Laamanen P. (2004). Pre-attentive detection of changes in serially presented stimuli in rabbits and humans.
- 51- Javitt D.C, Schroeder C.E, Steineschneider M., Arezzo J.C., Vaughan Jr G. (1992). Demonstration of mismatch negativity in the monkey. *Electroen Clin Neuro*, 83:87–90.
- 52-Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroen Clin Neuro*, 106, 156–64.
- 53-Kropotov J.D., Alho K., Näätänen R., Ponomarev V.A., Kropotova O.V., Anichkov A.D., (2000). Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. *Neurosci Lett*, 280, 87–90.
- 54- Rosburg T., Trautner P., Dietl T., Korzyukov O. A., Boutros N. N., Schaller C., Elger C. E., Kurthen M. (2005). Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain*, 128, 819–828.
- 55- Tiitinen, H., Alho, K., Huotilainen, M., Ilmoniemi, R.J., Simola, J. and Näätänen, R. (1993). Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 537–540.

- 56- Garrido M.I., Friston K.J., Kiebel S.J., Stephan K.E., Baldeweg T., Kilner J.M. (2008). The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm. *NeuroImage*, 42, 936–44.
- 57- Garrido M. I., Kilner J. M., Stephan K. E., Friston K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysio*, 120, 453–463.
- 58-Näätänen R., Winkler I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull*, 125, 826–59.
- 59- Winkler I., Karmos G., Näätänen R. (1996). Adaptive modelling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Res*, 742, 239–52.
- 60- Sussman E., Winkler I. (2001). Dynamic sensory updating in the auditory system. *Cognitive Brain Res*, 12, 431–439.
- 61- Escera C., Yago E., Corral M.-J., Corbera S., Nunez M.I. (2003). Attention capture by auditory significant stimuli: semantic analysis follows attention switching. *Eur J Neurosci*, 18, 2408 –12.
- 62- Jääskeläinen I.P., Ahveninen J., Bonmassar G., Dale A.M., Ilmoniemi R.J., Levänen S., (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Natl Acad Sci*, 101:6809–14.
- 63-Friston K. (2003). Learning and inference in the brain. *Neural Netw*, 16:1325–52.
- 64- Friston K. (2005). A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360: 815–36.
- 65- Abbeele T. V. D., GalleÂgo S., Frachet B. , Wable J. (2000). Mismatch negativity: a tool for the assessment of stimuli discrimination in cochlear implant subjects. *Clinical Neurophysiol*, 111, 743-751.
- 66- Näätänen R., Gaillard A.W.K., Mantysalo S. (1978). Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol*, 42, 313-329.



- 67- Kraus N., McGee T., Carrel T., King C., Tremblay K., Nicol T.(1995). Central auditory system plasticity associated with speech discrimination training. *J Cogn Neurosci*, 7, 25-32.
- 68- Ponton CW, Don M.(1995). The mismatch negativity in cochlear implant users. *Ear Hear*, 16, 131±146.
- 69- Kileny PR, Boerst A, Zwolan T. (1997). Cognitive evoked potentials to speech and tonal stimuli in children with implants. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117, 161±169.
- 70- Arlene C. Neuman (2005). Central auditory system plasticity and aural rehabilitation of adults. *J Rehabil Res Dev*, 42,4, 169-186.
- 71- Grigorenko E.L. (2001). Developmental dyslexia: DİSLEXİA! an update on genes, brains, and environments. *Child Psychol Psychiatry* 42 (1), 91-125.
- 72- Schumacher J., Hoffmann P., Schmal C., Schulte-Korne G., Nothen M. M, Genet J. M. (2007). Genetics of dyslexia: the evolving landscape. *J Med Genet*, 44, 289–297.
- 73- Becker F., Reinvang I., (2007). Mismatch negativity elicited by tones and speech sounds: Changed topographical distribution in aphasia. *Brain Lang*, 100 69–78.
- 74- Hagoort, P., Kutas, M. (1995). Electrophysiological insights into language deficits. *Handbook of neuropsychology*, 1st edition.
- 75- Osterhout L., Holcomb P. J. (1995). Event-Related Potentials and Language Comprehension. Rugg M. D., Coles M. G. H. (Ed.). *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*, Chapter 6, Oxford University Yayınları.
- 76- Ilvonen, T. M., Kujala, T., Kozou, H., Kiesilainen, A., Salonen, O., Alku, P. (2004). The processing of speech and non-speech sounds in aphasic patients as reflected by the mismatch negativity (MMN). *Neurosci Let*, 366, 235–240.
- 77- Auther, L. L., Wertz, R. T., Miller, T. A., & Kirshner, H. S. (2000). Relationships among the mismatch negativity (MMN) response, auditory comprehension, and site of lesion in aphasic adults. *Aphasiology*, 14, 461–470.

- 78- Csepe, V., Osman-Sagi, J., Molnar, M., & Gosy, M. (2001). Impaired speech perception in aphasic patients: event-related potential and neuropsychological assessment. *Neuropsychologia*, 39, 1194–1208.
- 79- Aaltonen, O., Tuomainen, J., Laine, M., & Niemi, P. (1993). Cortical differences in tonal versus vowel processing as revealed by an ERP component called mismatch negativity (MMN). *Brain Lang*, 44, 139–152.
- 80- Peach, R. K., Rubin, S. S., & NewhoV, M. (1994). A topographic eventrelated potential analysis of the attention deficit for auditory processing in aphasia. *Clin Aphasiol*, 22, 81–96.
- 81-Central Auditory Processing Disorders, (2006). Technical report, <http://www.asha.org/members/desckref-journals/desckref/dafaul>.
- 82- Paukkunen A. K.O., Leminen M., Sepponen R. (2011). The effect of measurement error on the test–retest reliability of repeated mismatch negativity measurements. *Clin Neurophysiol*, 122, 2195–2202.
- 83- Näätänen R. (2001). The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology*, 38, 1–21.
- 84- Souza P. E., Tremblay K. L. (2006). New Perspectives on Assessing Amplification Effects. *Trends Amplif*, 10,119, 10.
- 85- Tervaniemi M., Lehtokoski A., Sinkkonen J., Virtanen J., Ilmoniemi R.J., Näätänen R. (1999). Test-retest reliability of mismatch negativity for duration, frequency and intensity changes. *Clin Neurophysiol*, 110, 1388-1393.
- 86- Kujala, T., Lovio, R., Lepisto, T., Laasonen, M., Näätänen, R., 2006. Evaluation of multi-attribute auditory discrimination in dyslexia with the mismatch negativity. *Clin. Neurophysiol*, 117 (4), 885–893.
- 87- Pettigrew, C.M., Murdoch, B.E., Ponton, C.W., Finnigan, S., Alku, P., Kei, J., Sockalingam, R., Chenery, H.J., 2004. Automatic auditory processing of English words as indexed by the mismatch negativity, using a multiple deviant paradigm. *Ear Hear*, 25 (3), 284–301.

- 88- Ritter, W., Paavilainen, P., Lavikainen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Sams, M., Näätänen, R., (1992). Event-related potentials to repetition and change of auditory stimuli. *Electroen Clin Neuro*, 83, 306–321.
- 89- Rosburg, T., 2004. Effects of tone repetition on auditory evoked neuromagnetic fields. *Clin. Neurophysiol*, 115, 898–905.
- 90- Kathmann N., Frodl-Bauch T., Hegerl U., (1999). Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol*, 110 317–323.
- 91- Escera C., Grau C., (1996). Short-term replicability of the mismatch negativity. *Electroen Clin Neuro*, 100 549-554.
- 92- Escera C., Yago E., Polo M. D., Grau C., (2000). The individual replicability of mismatch negativity at short and long inter-stimulus intervals. *Clin Neurophysiol*, 111 546±551.
- 93- Pekkonen E., Rinne T., Naatanen R., (1995). Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroen Clin Neur*
- 94- Draganova R., Eswaran H., Murphy P., Lowery C., Preissl H. (2007). Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. *Early Human Development* 83, 199—207
- 95- Leppänen P. H. T. , Richardson U. , Pihko E., Eklund K. M. , Guttorm T. K. , Aro M., Lyytinen H. (2010). Brain Responses to Changes in Speech Sound Durations Differ Between Infants With and Without Familial Risk for Dyslexia. *Developmental Neuropsychology*, 22:1, 407-422
- 96- Kevitt P. Mc, Nuallain S. O., Mulvihill C. (2002). *Language, vision and music*. John Benjamins Publishing Company.
- 97- Kujala T., Karma K., Ceponiene R., Belitz S., Turkkila P., Tervaniemi M., Näätänen R.(2001). Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired. Vol. 98, No. 18, 10509–10514

