

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**UYARANLAR ARASI SÜRENİN AĞRISIZ
DOKUNSA BEYİN YANITLARINA ETKİSİ VE
AĞRISIZ DOKUNSA UYARANLARIN
ZAMANSAL İŞLENMESİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÜLİZ AKIN

BİYOFİZİK YÜKSEK LİSANS

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2016970130

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**UYARANLAR ARASI SÜRENİN AĞRISIZ
DOKUNSA BEYİN YANITLARINA ETKİSİ VE
AĞRISIZ DOKUNSA UYARANLARIN
ZAMANSAL İŞLENMESİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**BİYOFİZİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

GÜLİZ AKIN

Danışman Öğretim Üyesi: Dr. Öğr. Üye. Çağdaş GÜDÜCÜ

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
2019.KB.SAG.013 sayı ile desteklenmiştir.

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2016970130

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Yüksek Lisans programı öğrencisi Güliz AKIN'ın **“Uyaranlar Arası Sürenin Ağrısız Dokunsal Beyin Yanıtlarına Etkisi Ve Ağrısız Dokunsal Uyaranların Zamansal İşlemlenmesinin Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi”** Yüksek Lisans tezini 30.05.2019. tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN

Dr.Öğr. Üye. Çağdaş Gündücü
DEU Tıp Fakültesi Biyofizik AD



ÜYE

Prof. Dr. Adile Özgören

DEU Tıp Fakültesi Biyofizik AD



ÜYE

Prof.Dr. Hasan Tekgül

EÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi

ÜYE(yedek)

Prof. Dr. Cem Şeref Bediz

DEU Tıp Fakültesi Biyofizik AD

ÜYE(yedek)

Prof.Dr.Elvan Sayıt Bilgin

CBÜ Tıp fakültesi Nükleer Tıp AD



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
TABLO DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Somatosensoriyel Duyu ve İletim Yolları	6
2.1.1. Reseptörler ve Sinir Lifleri	7
2.2. Kortikal Temsil Alanları	9
2.3. Somatosensory Korteks ve Somatosensoriyel Yolaklar	10
2.3.1. Dorsal Kolon-medial Lemniskal Yol.....	10
2.3.2.Anterolateral Kolon.....	11
2.4.Habituasyon (Uyum).....	11
2.5.Zaman Algısı	13
2.6. Elektroensefalografi (EEG).....	14
2.7. Atlanan Uyaran Paradigması (Omitted Stimulus Paradigm- OSP)	17
2.8. Frekans Analizi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Tipi:	20
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:.....	20
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi:.....	20
3.4. Çalışma materyali:	20
3.5. Araştırmanın Değişkenleri:	21
3.6. Veri toplama araçları:	21
3.6.1. Elektroensefalografi (EEG) Kayıt Prosedürü:	22
3.6.2. Uyaranların Fiziksel Özellikleri ve Uygulanışları:.....	23

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	24
3.8.Verilerin Değerlendirilmesi:.....	25
3.8.1. EEG Analizleri ve Tepeden Tepeye Genlik Ölçümleri	25
3.8.2. Frekans Analizi Yaklaşımı:	25
3.8.3. İstatistiksel Analiz.....	26
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	26
3.10. Etik Kurul Onayı	26
4. BULGULAR	27
4.1.Dokunsal Uyarılma Potansiyelleri (SEP)	27
4.1.1 Tüm Kafa Değerlendirmesi.....	27
4.1.2.Sağ-Sol Bölge Değerlendirmesi	30
4.2.Atlanan Uyarı Potansiyelleri (OSP)	32
5. TARTIŞMA	34
5.1.Uyaranlar Arası Sürenin Dokunsal Uyarılma Potansiyellerine Etkisi (SEP)	34
5.2.Uyaranlar Arası Sürenin Dokunsal Atlanan Uyarı Potansiyellerine Etkisi (OSP).....	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER.....	48
Ek1: Etik Kurul.....	48

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma akış diyagramı.....	24
Şekil 2. Farklı uyaranlar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarına ait genliklerin tüm kafa elektrotlarındaki grup ortalamaları	29
Şekil 3. Farklı uyaranlar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının oluşum sürelerinin tüm kafa elektrotlarındaki grup ortalamaları.	29
Şekil 4. Farklı uyaranlar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarına ait genliklerin sağ ve sol bölge elektrotlarındaki grup ortalamaları.	31
Şekil 5. Farklı uyaranlar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının oluşum sürelerinin sağ ve sol bölge elektrotlarında grup ortalamaları.	31
Şekil 6. Atlanan uyaran paradgiması sırasında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları Cz elektrodunda verilmiştir. Her sıra farklı uyaranlar arası sürelere sahip oturumlarda standart gönderilen ve atlanan uyaranlara karşı verilen yanıtları temsil etmektedir.	33

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Dokunma duyusuna ait reseptör tipleri, reseptörlerin duysal fonksiyonları, bulundukları bölgeler ve iletildikleri sinir lifi tipleri. 8



KISALTMALAR

EEG: Elektroensefalografi

fMRI: Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme

MEG: Magnetoensefalografi

SEP: Somatosensory Evoked Potential

SERP: Somatosensory Event Related Potentials

ISI: Inter stimulus interval (Uyaranlar arası süre)

IPSP: Inhibitory Postsynaptic Potentials(İnhibitör postsinaptik potansiyel)

EPSP: Excitatory Postsynaptic Potentials(Eksitator postsinaptik potansiyel)

Mikrovolt: μV

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetici ve çalışanlarına; öğrenim sürecimde gösterdikleri destek ve anlayış için saygıdeğer hocalarım Adile Öniz, Murat Özgören ve Cem şeref Bediz'e, Biyofizik ailesindeki çalışma arkadaşlarım, çalışanlar ve asistanlara, Yüksek lisans öğrenimim ve tez dönemim boyunca beni her konuda desteklediği bilgisini, sabrını ve sevgisini esirgemediği, hem öğrenimim hem de kişisel gelişimimde yol gösterici olduğu için sayın danışmanım Çağdaş Gündücü' ye, tüm süreçlerimde sabır ve şefkatle beni destekleyen yanımda olan ailem ve dostlarıma, son olarak anlayışı, sabrı, sonsuz sevgi ve desteği için sevgili eşim Mehmet Fethi Öztürk'e teşekkür ederim.

Güliz AKIN

UYARANLAR ARASI SÜRENİN AĞRISIZ DOKUNSA BEYİN YANITLARINA
ETKİSİ VE AĞRISIZ DOKUNSA UYARANLARIN ZAMANSAL İŞLENMESİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

**Güliz AKIN, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik
Yüksek Lisans Programı, Biyofizik Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir.**

ÖZET

Amaç ve Hipotez: Bu çalışma, farklı uyaranlar arası süre ile verilen ağrısız dokunsal uyaranların habituasyon süreci ve zaman algısı üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmaya sağ el baskın 25 sağlıklı katılımcı (11 erkek; ortalama yaş: $21,7 \pm 3,28$ yıl) katılmıştır. Tek tip ağrısız dokunsal basınç uyarını (~140 kPa) katılımcıların sağ el işaret parmak pulpasına uygulanmıştır. Katılımcılara dokunsal uyarılma potansiyeli paradigması (Somatosensory evoked potential-SEP) ve atlanan uyaran paradigması (Omitted stimulus paradigm-OSP) uygulanmıştır. Uyaranlar arası süre 2, 4 ve 8 saniye olarak belirlenmiştir. Oturumlar boyunca 64 kanallı elektroensefalografi kayıtları alınmıştır. Beyin yanıtlarında tepeden tepeye en yüksek genlik ölçümleri ve yanıt oluşum süreleri (duration) N200 (N2) ve P300 (P3) yanıt bileşenleri için elde edilmiştir. Öncelikli olarak dokuz elektrot bölgesi (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, C3, C4, P3, P4) analizlere dahil edilmiştir. Dokunsal uyarılma potansiyelleri tüm elektrotlar ve hemisferik farklar açısından değerlendirilmiştir. OSP yanıtlarının değerlendirilmesinde ise frekans analizi yaklaşımı uygulanmıştır.

Bulgular: Tüm elektrot bölgelerinde uyaranlar arası sürenin artışıyla ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan yanıt genliklerinde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,001$). Uyaranlar arası süredeki artışın beyin yanıtlarının oluşum sürelerinde uzamaya neden olduğu saptanmıştır ($p = 0,005$).

Sonuç: Farklı uyaranlar arası süre ile sunulan ağrısız dokunsal uyaranlar sonucu elde edilen beyin yanıtlarında, uyaranlar arası süre artışı ile yanıt genliklerinde artış ve yanıt oluşum sürelerinde uzama saptanmıştır. Bu durum habituasyon süreci ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: ağrısız dokunsal uyaran, elektroensefalografi, uyaranlar arası süre, habituasyon, zaman algısı, atlanan uyaran, frekans analizi

EFFECTS OF INTERSTIMULUS INTERVAL ON NON-PAINFUL TACTILE
BRAIN RESPONSES AND TEMPORAL PROCESSING OF NON-PAINFUL TACTILE
STIMULI: AN ELECTROPHYSIOLOGICAL APPROACH

**Güliz Akın, Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences Biophysics
Master of Science Programme, Biophysics Department, 35340, Inciraltı, Izmir,
Turkey.**

ABSTRACT

Objective: The current study aims to investigate the effects of different inter-stimulus intervals on habituation process and temporal time processing by using non-painful tactile stimuli.

Method: Twenty-five right-handed healthy volunteers (11 male; mean age 21.7 ± 3.28 years) participated to the study. The electroencephalography (EEG) were recorded from 64 channels during the recordings. Non-painful tactile stimuli (~ 140 kPa) were delivered to the right index finger via using a pneumatic stimulator. Somatosensory evoked potential (SEP) paradigm and Omitted stimulus paradigm were used in all session. Inter-stimulus interval (ISI) was selected as 2s, 4s, and 8s and applied in separate sessions. The peak-to-peak maximum amplitudes of N200 (N2) and P300 (P3) components were measured for three ISI. Primarily, nine electrodes (Fz, Fcz, Cz, Cpz, Pz, C3, C4, P3, P4) were analyzed.

Results: According to the analysis, a significant ISI effect was found on both amplitudes and duration to non-painful tactile stimuli in all electrode areas. There was a significant increase in amplitudes of $pp_{maxN2P3}$ as ISI increased ($p < 0,001$). Duration of N_2P_3 were also prolonged in line with ISI in all electrode areas ($p = 0,005$). In the hemispheric approach, an increase in the amplitudes was observed as well as the duration of N_2P_3 prolonged with the increase of ISI in both hemisphere ($p < 0,001$).

Conclusion: The habituation process were associated with the increased amplitudes and prolonged brain responses to non-painful tactile stimuli under the increased ISI.

Key Words: non-painful tactile stimuli, electroencephalography, inter-stimulus interval, habituation, time perception, omitted stimulus

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hayatın başlangıcından itibaren var olan “zaman” kavramı yüzyıllardır insanoğlunun ilgisini çeken bir kavramdır. Fiziksel bir boyut olan zaman, olay serilerinin sıralanışını ifade etmektedir. Zaman kavramının beyinde algılanması, kişiden kişiye değişen içsel zaman algısı ve beyinde işlenmesi hakkındaki çalışmalar literatürde yer almaktadır (1) Özellikle, zaman algısı ve zaman aralıklarının işlenmesi ile ilgili çalışmalarda işitsel ve görsel uyaranlar üzerine odaklanıldığı, dokunma duyusu ile ilintili çalışmaların kısıtlı kaldığı gözlenmektedir.

Beyin karmaşık ve gizemli yapısı ile asırlar boyunca insanların ilgisini çekmeyi başarmıştır. Beyni anlamak amacıyla gerçekleştirilen çalışmaların bilinen tarihi ilk medeniyetlere kadar uzanmaktadır. Beyin ve beynin işleyişi hakkında gözlemler sonucu edinilen ilk bilgilere Sümerlere ait tabletlerde rastlanmaktadır. Antik Mısır’da da bazı temel incelemelerin yapıldığı papirüslerde yer alan beyin anatomisine ait ilkel çizimler aracılığıyla görülmektedir. 19.yy’a kadar ortaya atılan varsayımlar çoğunlukla felsefi ve beyin yerine kalbe odaklanmış şekildedir. Beynin işlevleri ve bu işlevlerde meydana gelen bozukluklar ilk kez tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Sonraki dönemlerde birçok önemli filozof, tıp doktoru, anatomist tarafından beyin anatomisi ve işleyişi hakkında çalışmalar yürütülmüş ve bu konuya yönelik bilim dalları oluşturulmuştur. Oluşturulan ilk bilim dallarından biri olan frenoloji; kafatası şekilleri üzerinden beynin işleyişi hakkında çıkarımlar yapmaktadır. Bahsi geçen bu bilim dalı ortaya çıkışından yaklaşık elli yıl sonra geçerliliğini yitirmiştir. Yapılan çalışmaların ve varsayımların büyük çoğunluğu günümüz şartlarında elde edilen bilgiler ışığında değerlendirildiğinde bilimsel olarak kabul görmese dahi beyin hakkındaki araştırmaların ortaya çıkmasına ve ilerlemesine temel oluşturduğu bilinmektedir.

Deneysel çalışmaların hız kazanması ile Broca, Broadmann gibi beyin araştırmaları konusunda uzmanlaşan bilim insanları, hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri gözlemler ve cerrahi müdahaleler sonucunda beynin belirli bölümlerinin belirli işlevlere özelleştiğini ortaya koymuştur. Böylelikle beyin bölgeleri ve işlevleri hakkındaki temel bilgileri literatüre kazandırmışlardır. Beyin bölgelerinin işlevleri hakkında bilgi edinilmesi yolunda çığır açan olaylardan biri

1848'de Gage isimli demiryolu işçisinin başının frontal bölgesine kazık saplanması ile sonuçlanan kazadır. Kaza demiryolu işçisinin ölümüne yol açmamıştır fakat kazadan sonra işçinin davranışlarında değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Benzer bir başka vaka ise Henry Molasion vakasıdır. Kısaca "HM vakası" olarak literatüre geçmiştir. HM, beyin cerrahı Dr. William Beecher Scoville tarafından ameliyat edilmiştir. Amigdala ve hipokampusün içinde bulunduğu bazı beyin bölgeleri alınarak epilepsi nöbetlerinin azaltılması hedeflenmiştir. Ameliyat sonrasında epilepsi nöbetlerinin azaldığı görülmüş fakat bunun yanı sıra HM'nin uzun süreli belleğinde problem olduğu fark edilmiştir. H.M. yeni bilgileri kısa süreli hafızasında tutabilmekte fakat bilgiler uzun süreli hafızasına aktarılmamaktadır. HM'nin yeni alet kullanımını öğrenebilmesi, yöntemsel belleğinde hasar bulunmadığının göstergesi olmuştur. Böylece bellek süreçleri ve etkin beyin bölgeleri ile ilgili önemli bilgiler literatüre kazandırılmıştır (2). Bu iki önemli olay beyin bölgelerinin işlevlerinin anlaşılmasında ve beyin cerrahisinde önemli gelişmelere yol açmıştır.

19. yüzyıl ortalarına gelindiğinde ise elektroensefalografi (EEG) yöntemiyle beynin elektriksel aktivite gösterdiği ve bu aktivitenin kaydedilebileceği keşfedilmiştir. 1930'lu yıllarda manyetik rezonans görüntüleme ve 1970'lerde tomografi yöntemlerinin keşfi ile beynin içinde neler olduğu hakkında daha detaylı bilgilere ulaşılmaya başlanmıştır. Görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle hem sağlıklı bireylerde hem de hasta bireylerde yapılan çalışmalar hız kazanmış ve literatüre kazandırılan bilgiler artmıştır.

Beyin hakkında uzun yıllardır yapılan çalışmalar beynin işleyişini ortaya çıkarmak konusundaki merakla sınırlı kalmamaktadır. Beyinde meydana gelen hastalıkların tanısı, semptomların giderilmesi ve tedavisi gibi süreçlerin aydınlatılması beyin araştırmaları motivasyonunun bir diğer önemli kaynağını oluşturmaktadır. 20. yüzyılda nöronların keşfi ile beyin araştırmaları sinirbilim kapsamında da gelişmekte ve ilerlemektedir. Özellikle son yıllarda çalışmalar sinirbilim, deneysel ve klinik psikoloji, nöroloji, radyoloji, mühendislik, fizyoloji, biyoloji ve istatistik gibi farklı disiplinlerin bir araya gelmesiyle multidisipliner olarak yürütülmeye başlanmıştır. Nitelik ve nicelikleri hızla artan çalışmalara karşın beynin gizemli dünyası henüz tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir.

Bu bağlamda, tez çalışmasında ağrısız dokunsal uyaranların beyinde oluşturduğu değişimler ve etkileşimler beyin fonksiyonları hakkında detaylı bilgi edinilmesini sağlayan, girişimsel olmayan elektrofizyolojik bir yöntem olan elektroensefalografi (EEG) aracılığı ile gösterilmeye çalışılmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında;

1-Ağrısız dokunsal uyarılma potansiyellerinin farklı uyaranlar arası sürelerden nasıl etkilendiğini ortaya koymak,

2- Uyaranlar arası sürenin uyum (habitüasyon) süreci üzerindeki etkilerini göstermek,

3- Farklı uyaranlar arası süre ile verilen dokunsal uyaranların zaman algısı üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tez kapsamında farklı uyaranlar arası süre ile sunulan ağrısız dokunsal uyaran sonucu oluşan beyin yanıtları elektrofizyolojik olarak incelenmiştir. Farklı uyaranlar arası sürenin zaman algısı ve habituasyon süreci üzerine etkileri incelenmiştir. Bu bağlamda, dokunma duyusu hakkında genel bilgiler ve dokunsal uyaranın beyne iletim yolları, habituasyon süreci, zaman algısı ve uygulanan deney desenleri ile ilgili genel bilgiler bu bölümde verilmiştir.

2.1. Somatosensoriyel Duyu ve İletim Yolları

Yaşamın erken evrelerinde fetusta ilk gelişen duylardan biri olan somatosensoriyel sistem, yaşam döngüsünde önemli bir yere sahiptir. Somatosensoriyel sistem, basınç, ağrı, sıcaklık, kas, tendon ve eklemlerin konumu ile hareket gibi birçok farklı reseptör tipini barındıran kompleks bir duyu olarak tanımlanmıştır (3). Sistem hem periferik duysal reseptörleri hem de vücut içindeki derin duysal reseptörleri içerir. Vücudun dış yüzeyinden alınan uyaranlar “*Eksteroseptif duylar*”, kas, tendon ve ayak tabanlarından alınarak dengeye katkı sağlayan uyaranlar “*Proprioseptif duylar*”, iç organlardan alınan uyaranlar “*Visseral duylar*” ve ağrı, basınç, titreşim ve kemiklerden gelen uyaranlar ise “*Derin duylar*” olarak sınıflandırılmaktadır (4).

Uyaranlar deride bulunan reseptörler aracılığı ile alınır ve bir reseptörde membran potansiyeline neden olurlar. Membran potansiyeli sonucu değişen iyon konsantrasyonu aksiyon potansiyelinin oluşmasına katkı sağlar. Böylelikle alınan uyaranlar elektriksel sinyallere dönüştürülerek sinir lifleri aracılığıyla merkezi sinir sistemine (MSS) taşınır. Bu durum “duyumsama” olarak adlandırılır. Uyaranın türüne (elektriksel, mekanik, titreşim, ısı, basınç vb.) bağlı olarak görev alan reseptörler ve taşınım için aracılık eden sinir lifleri farklılık göstermektedir. Kortikal seviyede uyaranların anlamlandırılması, organize edilmesi ve değerlendirilmesi gibi süreçlere ise “algılama” adı verilir (5). Algı, geçmiş deneyimlere, dikkate, beklentiye ve

manipülasyona bağılı olarak değişebilen bir süreçtir (1). Ayrıca farklı uyaranlara verilen kortikal tepkilerin zamansal ve uzamsal aktivasyonlara sahip olduğu da bilinmektedir (6,7). Bu bağlamda, dokunma duyusu reseptörleri ve uyarımın merkezi sinir sistemine iletim yolları ile ilgili detaylı bilgiler aşağıda sunulmuştur.

2.1.1. Reseptörler ve Sinir Lifleri

Uyarının algılanmasındaki ilk basamağı özelleşmiş nöron sonlanmaları olarak tanımlanan reseptörler oluşturmaktadır. Reseptörler, uyarın enerjilerini elektriksel enerjiye dönüştüren bir transdüser olarak görev yaparlar. Deri altında yerleşim gösteren dokunma duyusu ile ilişkili farklı tipte reseptörler bulunmaktadır. Bunlar dokunma, basınç ve titreşime özelleşmiş mekanoreseptörler; ağrılı uyaranlara özelleşmiş nosiseptörler; sıcaklık değişimlerine özelleşmiş termoreseptörler ve ortamın kimyasal değişimlerine özelleşmiş kemoreseptörler algı sürecinde görev almaktadır. Derin duyuya ait uyaranların algılanmasında ise kas içciği, golgi tendon aygıtı ve eklem reseptörleri görev alır. Dokunma duyusunun algılanmasında görev alan mekanoreseptörler hücrenin dışına uzanan iyon kanallarına sahiptir. Hücrenin dış yüzeyinde bulunan stereosilyalar basınç değişimleri sonucu bükülerek veya gerilerek iyon kanallarının geçirgenliğinin değişmesine neden olur. Değişen iyon konsantrasyonu reseptör potansiyeli oluşturarak hücrenin depolarize duruma gelmesini sağlar. Depolarizasyon eşik değere ulaştığında ise aksiyon potansiyeli oluşur. Reseptörler hızlı (fazik) veya yavaş (tonik) şekilde adapte olma özelliğine sahiptir. Reseptör adaptasyonu uyarının tekrar etmesiyle reseptörlerin tepkisinin azalması olarak tanımlanmıştır(8). Örneğin; mekanoreseptörlerden meissner ve pacini cisimcikleri hızlı adaptasyon gösterirken, merkel diskleri ve ruffini sonlanmaları yavaş adaptasyon göstermektedir. Reseptörler tarafından alınan girdiler, sinir lifleri boyunca taşınarak somatosensoriyel kortekse ulaşır (9). Erlanger, Gasser ve Bishop 1924 yılında in vitro koşullarda izole edilmiş sinirlerle yaptıkları çalışma ile sinirleri oluşturan farklı liflerin sınıflandırılması adına ilk adımı atmışlardır. Sonrasında gerçekteştirilen çalışmalar sonucunda sinir lifleri A, B ve C tip olmak üzere sınıflandırılmıştır. A tip lifler; α , β , γ , δ olarak ayrılmaktadır. Uyarının kortekse ulaşmasında görev alan sinir lifleri, uyarıları aldıkları reseptör ve taşıdıkları uyarının türü ile ilişkili olarak farklılık göstermektedir. İskelet kaslarından ve tendonlardan gelen proprioseptif bilgiler en

geniş çapa sahip (13-20 μm çap) ve miyelin içeren A α lifleri ile taşınmaktadır. Hızları 80 ila 120 mm/s' dir. Serbest sinir uçlarından gelen derin ağrı, acı, sıcaklık gibi uyarıları ileten C tip lifler miyelin içermeyen ve en dar çapa sahiptir (0.2- 1.5 μm çap). Deride bulunan mekanoreseptörlerden gelen dokunma ve basınç bilgileri A β lifleri tarafından iletilir. A β lifleri 6-12 μm çapa ve 37-70 mm/s hıza sahiptir. Kas içiciklerinden gelen uyarılar ise 3-6 μm çapa ve 15-30 mm/s hıza sahip olan A γ lifleri tarafından iletilir. Dokunma duyusuna ait reseptör tipleri, reseptörlerin duysal fonksiyonları, bulundukları bölgeler ve iletildikleri sinir lifi tipleri Tablo 1'de sunulmuştur. Görüldüğü üzere, motor hareketlerin ve reflekslerin kontrollü gerçekleştirilmesini sağlayan bilgiler (propriyoseptif uyarılar) somatosensoriyel kortekse acı, ağrı ve dokunma gibi uyarılardan çok daha hızlı bir şekilde ulaştırılır. Ağrılı uyarıların hasara neden olabileceği düşünüldüğünde ağrılı uyarıların önceliğe sahip olması beklenebilirken, zarar verici bir uyarıya karşı gerçekleştirilecek motor hareketlerin kontrolünün (örneğin, refleks) önem taşıması iletimde önceliğin kas ve eklem sinir liflerinde olmasını sağlar (4,10).

Tablo 1. Dokunma duyusuna ait reseptör tipleri, reseptörlerin duysal fonksiyonları, bulundukları bölgeler ve iletildikleri sinir lifi tipleri.

Reseptör	Duyusal Fonksiyon	Reseptif Alan	Sinir Lifi
Pacini	Basınç ve titreşim	Tüm yüzeysel deri	Miyelinli A β tip
Meissner	Hafif ve dinamik dokunma	Yüzeysel ve kılsız deri	Miyelinli A β tip
Merkel diski	Sabit basınç	Yüzeysel deri	Miyelinli A β tip
Ruffini sonlanması	Deri gerilimi	Tüm deri	Miyelinli A β tip
Serbest sinir uçları	Ağrı, gıcıklenme, sıcaklık	Yüzeysel deri	Miyelinli A δ tip
Golgi tendon organı	Gerilim	Tendonlar	Miyelinli A α
Kas içiciği	Gerilim	Kaslar	Miyelinli A α
Eklem reseptörü	Hiperfleksiyon ve hipereksteksizyon önleme	Eklemler	Miyelinli A α
Mekanik-termal-kimyasal	Güçlü basınç, sivri objeler, iritan yanma derecesindeki sıcaklık, pH	Serbest sonlanmalar	Miyelinli A δ
Polimodal nosiseptör	Ağrı, acı, kronik ağrı	Serbest sonlanmalar	Miyelinli C tip

2.2. Kortikal Temsil Alanları

Korteksin yapı ve işlevlerine göre haritalandırılmaya çalışılmasının tarihi eski yıllara dayanmaktadır. 1805 yılında Franz Joseph Gall, yayınladığı eserinde kafatası bölgeleri ve şekli ile kişilik ve bireysel yetenekler arasında bağlantı olduğunu öne sürmüştür. Frenoloji adı verilen bu araştırma dalı günümüzde geçerliliğini yitirmiştir.

Korteksin yapı ve fonksiyonlarının ortaya konulmasına yönelik olarak Campbell, Brodmann, Von Economo ve Vogt tarafından oluşturulan çeşitli korteks haritaları bulunmaktadır. 1909 yılında Alman anatomist Korbinian Broadmann, kendi hastalarının ve farklı maymun türlerinin beyinlerini kullanarak gerçekleştirdiği çalışmalarda, özel bir boyama tekniği kullanarak günümüzde halen geçerliliğini koruyan bir beyin haritası oluşturmuştur. Broadmann tarafından yapılan numerik haritalandırmada (Broadmann alanları-BA) beyin, temel duyuşsal alanlara ayrılmıştır. Her duyuşsal alanın, kendi içinde daha ayrıntılı alanlara ayrılmasıyla toplamda 47 farklı alan tanımlanmıştır (11)

Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar aracılığıyla kortikal alanların işlevlerini aydınlatmaya yönelik çalışmalar yürütülmeye devam etmektedir. Nörogörüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte; PET (Pozitron emisyon tomografisi), fMRI (Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme), DTI (Difüzyon tensör görüntüleme) yöntemleri kullanılarak kortikal alanların işlevleri üzerine çalışmalar devam etmektedir (12).

Korteksin nörolojik haritası 1937 yılında Penfield ve ark. tarafından oluşturulan homunkulustur. İnsan vücudunun kortikal olarak temsili kabul edilen homunkulus latince kökenli bir sözcük olup “küçük adam (little man)” anlamına gelmektedir. Motor homunkulus ve duyuşsal homunkulus olarak iki farklı temsil bulunmaktadır. Vücudun farklı bölgelerinin temsili haritasına en genel bakışta, motor fonksiyonları kontrol eden alanlar serebral korteksin ön kısımlarında iken, duyuşsal bilgileri alan ve işleyen alanlar beyin arkasına doğru yer almaktadır. Duyu reseptörlerinin bulunduğu vücut bölgesinin boyutu yerine duyu reseptörlerinin yoğunluğu temel alınarak bir temsili figür oluşturulduğu için homunkulus sağlıklı bir insan bedeninden oldukça farklıdır (13). Gövde ve sırt bölgesi küçük, el ve ağız bölgeleri ise büyük alanlarla temsil edilmektedir.

2.3. Somatosensory Korteks ve Somatosensoriyel Yolaklar

Önceki bölümde detayları verilen dokunma duyusuna ait tüm periferik afferent nöronların aksonları beyin pariyetal lobunda yer alan somatosensoriyel kortekse uzanır. Somatosensoriyel korteks, Broadmann Alanlarından (BA) 3a, 3b ve 1, 2 alanları ile temsil edilmektedir. Bu bölgeler gelen uyarıları algılamada özelleşmiştir (13). Yapılan çalışmalarda, BA-2 alanında lezyon bulunduğunda parmak koordinasyonlarında bozulma görülürken, 3b alanı lezyonları sonucu doku ve şekil ayrımı yapılamadığı görülmüştür (14). BA-3b alanı genellikle primer somatosensoriyel korteks (SI) olarak adlandırılır. Postsantral girusta yer alır ve yüzeysel/derin dokunma bilgilerinin sonlandığı alandır. Primer somatosensoriyel korteksi etkileyen lezyonlar sonucu cisimleri tanıyamama (astereognozi), deri üzerine çizilen sayı/harfleri bilememe (agrafestezi) ve aynı anda vücudun simetrik iki noktasına uygulanan uyarıyı ayırt edememe (simultanagnozi) gibi kortikal duyu bozuklukları ortaya çıkabilir.

Sekonder somatosensoriyel korteks ise silvian fissürün superior duvarında yer almaktadır. Keşfinden sonra primatlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonucu sekonder somatosensoriyel korteksin şekiller ve dokular arasındaki ayrımın yapılmasında rol aldığı gösterilmiştir (14,15). Fonksiyonel MR çalışmaları sonucunda, sekonder somatosensoriyel korteksin aynı zamanda ağrı ve visseral duyum sonucu aktive olduğu görülmektedir (16).

Somatosensoriyel algı alanlarına ulaşan uyarıların iletim yolları uyarı tipine bağlı olarak değişim göstermektedir. Uyarı tipi ile ilişkili iki farklı yoldan bir tanesi basınç, titreşim ve hafif dokunma uyarılarını iletmekte görevli yoldur ve “Dorsal kolon-medial lemniskal” adını alır. Diğerisi ise; ağrı ve sıcaklık uyarılarını iletmekte görevlidir ve “Anterolateral Kolon” olarak tanımlanmıştır.

2.3.1. Dorsal Kolon-medial Lemniskal Yol

Propriosepsiyon ve dokunma ile ilgili bilgileri merkezi sinir sistemine ileten yola dorsal kolon-medial lemniskal yol adı verilmektedir. Reseptörler tarafından alınan bilgi afferent nöronlar ile omurilik boyunca dorsal kolonlardan yükselerek medulladaki çekirdeklere ulaşır. Bu süreçte, primer afferent nöronların hücre gövdeleri dorsal kökte yer alan ganglion hücrelerine ulaşır. Ganglion hücrelerine ulaşan primer afferent

nöronlar, sekonder nöron olarak tanımlanırlar. Medullaya doğru uzanan sekonder nöronlar, burada yer alan gracile ve cuneatus çekirdeklerine ulaşır. Sekonder nöronların aksonları medullada iç kavis oluşturacak şekilde çaprazlanarak karşı tarafa geçerler. Medial lemniskal yolu takip ederek talamusun ventral posterolateral çekirdeği ve ilişkili özel duyuşal röle hücrelerine ulaşır. Talamusun çekirdeklerine ulaşan nöronlar üçüncü derece nöronlar olarak isimlendirilir ve primer somatosensoriyel kortekse bu nöronlar ile ulaştırılır.

2.3.2. Anterolateral Kolon

Ağrı uyarılarının merkezi sinir sistemine taşınmasında görevli anterolateral kolon, omuriliğe dorsal kök yoluyla girer. Dorsal kolon sistemden farklı olarak afferent nöronların aksonları ilk çaprazlamayı medulla spinalisin gri maddesinde gerçekleştirir ve lateral fanikulusun anterolateral kısmına geçerler. Burada sekonder nöronlar olarak adlandırılırlar ve medulla spinalisin beyaz kısmının anterolateral kolonunda yükselirler. Anterolateral kolon; lateral ve ventral olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Ağrı uyarısı lateral kısımda taşınırken sıcaklık uyarısı ise ventralde taşınmaktadır. Medulladan çıkan nöronlar ise üçüncü dereceden nöronlar olarak tanımlanırlar. Anterolateral kolonda yükselen ve talamusun ventral posterolateral, intralaminar ve posterior talamik çekirdeklerine ulaşır. İkinci büyük çaprazlama burada gerçekleşir ve afferent nöronların aksonları silvian fissürün superior duvarındaki sekonder somatosensoriyel alana ulaşır.

2.4. Habitüasyon (Uyum)

“Daha önce hiç aslanla karşılaşmamış bir tilki, ormanda ilk defa aslanla karşılaştığında neredeyse korkudan ölmek üzereydi. Aslanla ikinci karşılaşmasında hala tetikteydi fakat ilk kez olduğu kadar değil. Üçüncü seferinde ise korkusu azaldı, cesareti arttı ve aslanın yanına gidip samimi bir sohbe başladı.”

(Ezop Masalları - M.Ö. 5. yy)

2000 yılı aşkın bir süre önce yazılan Ezop masallarında habitüasyondan bahsedilmesi oldukça şaşırtıcı gelebilir. Ancak, habitüasyonun verilen tepkinin azalması olarak tanımlandığı düşünüldüğünde bu sürecin biyolojik organizmanın

varlığının ilk aşamasından itibaren olması ve hayatının önemli bir parçası olması nedeni ile bu kadar yıl öncesinde bir masalda karşımıza çıkması hiç de şaşırtıcı değildir. Habitüasyon süreci, tekrar eden uyarılar sonucunda davranışlarda, motor yanıtta ve nöral yanıtta meydana gelen düşüş/azalma olarak tanımlanmaktadır (17). Habitüasyon süreci biz farkında olmasak dahi günlük hayatta işleyen bir süreçtir. Evrimsel olarak gerçek dünyanın karmaşık uyarıları arasından ilişkili olanının seçilip dikkatin bu uyarana yönlendirilmesini sağlayarak, kısıtlı enerjiye sahip biyolojik organizmaların enerjilerinin korunmasına katkı sağlayan bir süreç olduğu düşünülmektedir. Habitüasyon süreci sonucu oluşan yanıt azalması, sıklıkla adaptasyon süreci ile karıştırılmaktadır. Bu iki süreç birbirinden bazı özellikleri ile ayrılmaktadır. Birincisi habitüasyon süreci herhangi bir duyuşal yorgunluk ve motor yorgunluk içermez. İkinci olarak duyuşal adaptasyonun aksine reseptör seviyesinde olmayan kortikal seviyede gerçekleşen bir yanıt azalması söz konusudur. (18,19). Habitüasyon sürecinin kortikal seviyede gerçekleştiğine dair ilk kanıt Glickman ve Feldman' ın 1961 yılında periferik reseptörler olmadan uyarıların beyne uygulandığı çalışmasında habitüasyon oluşumunun gözlenmiş olmasıdır. Adaptasyon süreci reseptör yorgunluğu ve motor yorgunluk nedeniyle reseptör seviyesinde uyarana karşı oluşan bir yanıtsızlık durumudur.

Habitüasyon süreci ile ilgili bilimsel çalışmalar 19. yüzyılda başlamıştır ve protozoalar gibi tek hücreli canlılardan, yumuşakçalara (Aplysia), amfibilere, bazı bitkilere ve insanlara kadar çok geniş bir yelpazedeki canlı türünde gerçekleştirilmiştir (20–24). Habitüasyon; örtük ve non-asosiyatif bir öğrenme şekli, başka bir deyişle uyarılarla ilgili herhangi bir ödül, ceza, şartlanma içermeyen temel bir öğrenme türüdür (24). Biyolojik organizmaların sinir sistemlerinin kısıtlı enerjiye sahip oldukları düşünüldüğünde, habitüasyon sürecinin canlıların enerjilerini korumalarına yardımcı bir süreç olduğu düşünülmektedir. Ek olarak hayvanların kendilerini ve yaşadıkları bölgeleri tehlikelere karşı koruyabilmeleri adına tekrar eden sabit uyarıların önemsenmediği ve dikkat kaynaklarının farklı uyarılara saklandığı ileri sürülmektedir. Literatürde, habitüasyon ile ilgili birçok çalışma yer almasına karşın daha çok habitüasyon üzerine yoğunlaşıldığı ve hayvan çalışmalarının ön planda olduğu görülmektedir. İnsanlar ile gerçekleştirilen çalışmalarda ise genellikle işitsel ve görsel uyarılar kullanılmış, dokunsal uyarıların kullanıldığı çalışmalarda da genellikle uyarı tipi olarak elektriksel, lazer, ısı uyarıları gibi güçlü uyarılar tercih edilmiştir.

Sağlıklı bireyler üzerine yürütülen çalışmalar sonucunda tekrar eden uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının genliklerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda farklı uyaranlar arası süre ile sunulan uyaranların sürelerinde artış olması ile uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının genliklerinde artış olduğu gözlenmiştir (23,25). Habitüasyon karakteristikleri ile ilgili ilk kaynaklardan olan Thomson ve Spencer'ın 1966 yılında yayınladığı derlemenin üzerinden yaklaşık 40 yıl geçmesine ve farklı canlı türleri ile birçok çalışma gerçekleştirilmesine rağmen, habitüasyon sürecinin altında yatan nöral mekanizmalar hakkında bilinenler oldukça sınırlıdır (17). Tez kapsamında ağrısız dokunsal uyaranlar sonucu habitüasyon sürecinin nasıl etkilendiği ve farklı süre aralıklarının habitüasyon sürecine olan etkileri incelenmiştir.

2.5.Zaman Algısı

“Eğer ki zaman'ı benim kadar iyi tanımış olsaydınız diye yanıtladı şapkacı, O'ndan harcanabilen bir nesne olarak değil, bir kişi gibi bahsederdiniz. Zamanın temposu tutulmaz. Oysa Onunla iyi geçinmeyi bir öğrenebilseniz, saati hep sizin keyfinize göre işletir. Söz gelişi sabahleyin saat dokuzda, tam derslere başlama vakti, ona şöyle bir fısıldadınız mı, gözünüzü açıp kapayana kadar fırt diye döner, bir de bakarsınız saat 13.30 olmuş, tam yemek vakti!”

Alice Harikalar Diyarında- Lewis Carroll

Zaman evrenin başlangıcından itibaren var olmuştur. Yaşamın fiziksel boyutlarından biri olan zaman süreklilik arz eden bir uzanımdır. Zaman kavramı olay serilerinin akışını ifade etmek için kullanılmaktadır. Dış çevreden gelen sinyallerin uzamsal boyutunun yanı sıra zamansal boyutu da bulunmaktadır. İşitme, görme gibi fiziksel algıların yanı sıra zaman algısı da mevcuttur. İnsan beyni zamanı sürekli olarak algılama eğilimindedir. Fakat bunun yanında zamanı farklı ölçeklerde işleme yeteneğine sahiptir. Zamanı küçük ölçeklerde (mikro saniye, milisaniye ve saniye gibi) ve büyük ölçeklerde (saatler, günler, haftalar vb.) işleyebilir ve zamansal çıkarımlarda bulunabilir. Zamanın milisaniye ve saniye ölçeklerinde işlenmesi, konuşma, konuşulanı anlama, hareket kaslarının eşgüdümü, nefes alma vb. davranışların gerçekleştirilebilmesi için kritik önem taşır. Büyük ölçeklerde zamanın işlenmesi sayesinde açlık-tokluk, uyku-uyanıklık, menstrual döngüler ve sirkadiyen ritim oluşur (1,26).

Zamanın algılanması içsel ve dışsal faktörlerden etkilenmektedir (27). Bunlara bağlı olarak kişilerin zaman algısı uyaranın/olayın gerçekleştiği asıl süreyle aynı olabileceği gibi bu süreden uzun veya kısa da olabilmektedir. Örneğin, bilişsel yükün bir miktar artması zaman algısını kısaltırken aşırı bilişsel yük zaman algısında artışa neden olmaktadır. Benzer uyaranlar arasında aynı süre ile verilen farklı bir uyarana maruz kalındığında, farklı uyaran daha uzun sürmüş gibi algılanmaktadır (28). Gerçekleştirilen fMRI çalışmaları ile bireylerde zaman algısının oluşma mekanizmaları ve aktive olan bölgeler belirlenmeye çalışılmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde genellikle işitsel ve görsel uyaranlar kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar yer almaktadır. Yapılan bu çalışmalar duyu modalitelerine özgü farklılıklar olduğunu göstermiştir (26,29,30). Dokunsal uyaranlar ile gerçekleştirilen çalışmalar ise kısıtlı kalmaktadır. Özellikle ağrısız dokunsal uyaranlar kullanarak gerçekleştirilen ve zaman algısını inceleyen bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Ayrıca son yıllarda literatürde yer alan zaman algısı çalışmalarının derleme çalışmalara yöneldiği görülmektedir (27,31). Tüm bunlara ek olarak zaman algısının bazı nörodejeneratif hastalıklar ve beyinde oluşan lezyonlar sonucu bozulma gösterebildiği de bilinmektedir (32). Bu bağlamda sunulan tez çalışmasında günlük hayatta kullandığımız dokunma duyusu ile benzer reseptör ve iletim yoluna sahip ağrısız dokunsal uyaranlar kullanılarak farklı uyaranlar arası sürenin, bireysel zaman algısına olan etkileri de değerlendirilmiştir.

2.6. Elektroensefalografi (EEG)

Beyinde elektriksel aktivitenin kaydedilmesi yöntemi “elektroensefalografi” (EEG) olarak adlandırılmaktadır. Söz konusu elektriksel aktivitenin varlığı günümüzden yaklaşık yüzyıl öncesinde Sir Richard Caton tarafından keşfedilmiştir (33). Caton, maymun ve tavşan serebral korteksinden aldığı kayıtlar sonucunda elektriksel bir aktivitenin varlığından bahsetmiştir. 1890 yılında ise Sir Adolf Beck, köpek ve tavşan korteksinden ölçüm yaparak beynin herhangi bir dış uyaran olmaksızın da aktif olduğunu yani beynin “spontan” aktivitesini tanımlamıştır. İnsan beyninin spontan elektriksel aktivitesi ise ilk kez Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından kaydedilmiştir. Aynı çalışmada alfa ile beta dalgaları da ilk kez tanımlanmıştır. Başlarda beynin gürültüsü olduğu düşünülen bu aktivite; 1934 yılında Mathews ve Adrian’ın

oksipital bölgede gözlenen alfa ritminin gürültü olmadığını göstermesi ile kabul görmeye başlamış ve yıllar içerisinde EEG'nin, beyin fonksiyonlarını analiz etmek amacıyla bilimsel araştırmalarda ve klinikte kullanılan bir nörogörüntüleme yöntemi haline gelmesini sağlamıştır.

EEG yöntemi; epilepsi, beyin patolojileri, Demans, Parkinson, Alzheimer ve Şizofreni gibi hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (34–39). Ayrıca, EEG; uyku ve ilişkili süreçleri, öğrenme süreçleri ve bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra koma ve anestezi gibi farklı bilinç durumlarında da beyin aktivitesinin ve beyin yanıtılılığının ölçülebildiğine dair bulgular mevcuttur (40). EEG, girişimsel olmaması, maliyeti düşük bir yöntem olması ve zamansal çözünürlüğünün yüksek olması yönleriyle avantajlıdır.

EEG'de kaydedilen sinyaller kortekste yer alan nöron topluluklarının hücresel membranlarındaki iyon değişimleri sonucu meydana gelen elektriksel akımlardır. Bu sinyallerin kaynağı temel olarak kortekste vertikal yerleşim gösteren piramidal nöronlar ve bu nöronların korteksin derin tabakaları ile yaptığı bağlantıların oluşturduğu akım değişiklikleridir. Piramidal nöronların apikal dendritlerinde meydana gelen postsinaptik aktivite EEG için sinyal kaynağını oluşturmaktadır. Eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) olarak ikiye ayrılırlar. EPSP'de presinaptik nöronlardan salınan nörotransmitter (glutamat), voltaj kapılı kalsiyum (Ca^{++}) ve sodyum (Na^+) kanallarının açılmasına ve hücre içine Na^+ girişine neden olur böylelikle hücre depolarize hale gelir. Bu potansiyel eksitator postsinaptik potansiyel olarak adlandırılır. IPSP'de ise GABA nörotransmitteri hücre içine Klor (Cl^-) girişi veya hücre dışına potasyum (K^+) akışına neden olur. Böylelikle hücre hiperpolarize hale gelir. Bu potansiyel ise inhibitör postsinaptik potansiyel olarak adlandırılır. EPSP ve IPSP potansiyelleri EEG'nin kaydedebileceği kadar yavaş oluşurlar (41,42).

Presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasında oluşan potansiyel farklar bir dipol oluşturur ve elektrotlar yardımı ile kaydedilebilir. Sinyallerinin kaydedilmesinde saçlı kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlar kullanılır. Elektrotlar tek tek yapıştırılarak kayıt alınabileceği gibi farklı sayıda elektrodu üzerinde bulunduran EEG kepleri yardımıyla da alınabilir. Elektrotlar tek tek kullanıldığında, uluslararası geçerliliği olan 10-20 sistemine göre yerleştirilmektedir. Gelişen teknolojiyle birlikte artan elektrot sayısına bağlı olarak sistem 10-10, 5-10 ve 5-5 olarak revize edilmiştir. Kep üzerinde yer alan elektrotlar, beyin bölgelerine göre temporal (T), pariyetal (P), frontal (F),

santral (C) ve oksipital (O) olarak harflendirilmektedir. İnion-Nasion mesafesi santral hat olarak belirlenmekte ve isimlendirilmektedir. Ayrıca, elektrotlar sağ bölge elektrotları çift, sol bölge elektrotları ise tek numaralara sahip olacak şekilde numaralandırılmaktadır. Numaralar harflerin alt indisi olarak yazılmaktadır. Referans elektrotlar ve göz hareketlerini gözlemek amacıyla kullanılan bağımsız elektrotlar da bulunmaktadır.

Elektroensefalografi yönteminde elde edilen potansiyeller genel olarak “Uyarılma potansiyelleri” ve “Olay İlişkili Potansiyeller” olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Uyarılma potansiyeli (evoked potential-EP) dış uyaranların yalnızca beyinde duyuşsal olarak işlemlenme sürecini yansıtan beyin yanıtlarıdır. Uyarılma potansiyelleri için kullanılan deney desenlerinde bilişsel görev ile ilişkili herhangi bir özellik bulunmamaktadır. Genellikle uyarılma potansiyelleri çalışılan duyuya bağılı olarak isimlendirilmektedir. Örneğin, İşitsel uyarılma potansiyeli-AEP (Auditory evoked potential), Görsel uyarılma potansiyeli-VEP (Visual evoked potential).

Bilişsel bir işlev (karar verme, dikkat, bellek vb.), görev ve bilişsel bir yük sonucu oluşun beyin yanıtları ise olay ilişkili (Event related potentials-ERP) olarak adlandırılır. Olay ilişkili potansiyeller, uygulanan deney desenine bağılı olarak farklı isimler almaktadır. Farklı deney desenlerine örnek olarak, seyrek uyaran paradigması (oddball), uyumsuzluk negatifliği paradigması (Mismatch Negativity-MMN) ve atlanan uyaran paradigması (Omitted Stimulus-OS).

Beyin yanıtları değerlendirilirken; yanıt genlikleri mikrovolt (μV), latansları (oluşum zamanı) ise milisaniye (ms) cinsinden ifade edilir. Gözlenen yanıt genliklerinin farklı frekans bantlarında salınımlar gösterdiği nöral topluluklar kuramında ele alınmıştır. Beş farklı frekans bandında (alfa, beta, delta, teta ve gama) gözlenen bu salınımlar “osilasyon” adını almaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu farklı frekans bantlarının farklı işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu özelleşmeye karşın beyin bir bütün olarak çalışması prensibine göre beyin tüm frekans bantlarında salınım yapar. Belirli işlevlerde o işleve bağılı olarak frekans bantlarında değişiklikler görülebilmektedir. Frekans bantlarına göre osilasyonlar ile ilgili detaylı bilgi aşağıda sunulmuştur.

Delta frekans bandı (0.5-3.5 Hz): Derin uykuda gözlemlenen delta ritmi, uyanıklık sürecinde ise karar verme ve dikkat süreçleri ile ilişkilendirilmektedir. Başar ve ark. (1992) go no-go testi ile gerçekleştirdikleri çalışmada delta salınımlarını dikkat

ile ilişkilendirmişlerdir. Öte yandan, yüz tanımda ve yüz ifadelerinin işlenmesinde de delta salınımlarının rol oynadığı bilinmektedir (43,44).

Alfa frekans bandı (8-13 Hz): Dinlenim halinde, uzanmış ve gözler kapalı olduğu durumda baskın olarak gözlenen EEG ritmidir. Alfa ritmi parietal ve oksipital bölgelerde en büyük genliğe sahip olarak gözlenir. Duyusal uyarımlar sonucu da birincil duyusal alanlarda büyük genlikler ortaya çıkarmaktadır. Bu ritim dikkat, beklenti, bilişsel performans, vijilans ve kısa süreli bellek ile ilişkilendirilmiştir (45).

Teta frekans bandı (4-7Hz): Yavaş dalga uykusunda gözlenen ritimdir. Beyinde Bilginin uzun süreli bellekten çağırılması gibi bellek işlemleriyle ilişkilidir. Mitchell ve ark. 2008 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada teta salınımlarının hipokampus ile hafıza ilişkisini ortaya koymuştur. Bilişsel işlevler, seçici ve odaklanmış dikkat ve inhibisyon gibi süreçleri yansıttığı düşünülmektedir (46,47).

Beta frekans bandı (15-30 Hz): Hans Berger'in aktif EEG olarak tanımladığı ritimdir. Frontal bölgede baskın olarak görülen ritim esas olarak motor hareketleri gerçekleştirirken gözlenmektedir (48). Bilişsel işlevler, görsel dikkat, hatırlama, duyusal bellek ile ilişkili de olduğu düşünülmektedir (49).

Gama frekans bandı (28-48 Hz): Gama frekansı salınımı gösterdiği kortikal bölgeye bağlı olarak, bilgilerin işlenmesi, hafıza içeriğinin aktif bakımı ve bilinçli algı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dikkat ve hafıza eşleştirme ve öğrenme gibi bilişsel süreçleri yansıttığı da söylenmektedir. Alzheimer, şizofreni, epilepsi, insomnia ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi hastalıklarda gama aktivitesinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

2.7. Atlanan Uyarı Paradigması (Omitted Stimulus Paradigm- OSP)

Atlanan uyarı paradigması, aynı fiziksel özelliklere sahip kendini tekrar eden uyarının bir dizi halinde verilmesi sırasında uyarılardan bazılarının rastgele atlanması, verilmemesi ile oluşur. Paradigma sırasında katılımcıya verilen uyarılara “standart uyarı”, verilmeyenlere ise “atlanan uyarı” denilmektedir. Yapılan çalışmalarda, verilmeyen uyarıya karşı da bir potansiyelin yani beyin yanıtlarının oluştuğunun fark edilmesi ile bu paradigma üzerindeki çalışmaların önem kazandığı görülmektedir. Uyarının atlanması durumu bir beklentiye neden olmakta ve bu durum sonucu oluşan beyin yanıtı atlanan uyarı potansiyeli (omitted stimulus potential-OSP)

olarak adlandırılmaktadır (50). Atlanan uyaran potansiyelleri, elektriksel olarak kaydedilebilen olay ilişkili potansiyellerin bir türüdür (30,51). Literatürde, atlanan uyaran paradigması kapsamında insan ve diğer omurgalılar üzerinde gerçekleştirilen birçok çalışma yer almaktadır. Atlanan uyaran potansiyelinin bilişsel işlevlerle ilgili olduğu ve dikkat süreci ile sıkı bağlantılı olduğu da öne sürülmektedir (47,52–54). Ayrıca, atlanan uyaran potansiyelinin kısa zaman aralıklarının temporal işlenmesi ile ilgili bilgileri yansıttığı da düşünülmektedir.

Literatürde, atlanan uyaran potansiyeli ile ilgili çalışmalarda ağrısız dokunsal uyarının ve farklı uyarılar arası sürenin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında; uyarılar arası sürenin atlanan uyaran potansiyeline olan etkileri ağrısız dokunsal uyarılar ile ortaya konması ve uyarıların temporal işlenmesine dair bilgilerin literatüre kazandırılması hedeflenmiştir.

2.8. Frekans Analizi

Fiziksel bir büyüklük veya değişken hakkında bilgi sahibi olunan fonksiyonlar işaret olarak tanımlanmaktadır. Sinyaller; ölçülme türüne göre “sürekli-zaman işaretleri” ve “ayrık-zaman işaretleri” olarak tanımlanmaktadır. Sürekli-zaman işaretleri, bir kayıt ortamında saklanabilmesi için belirli bir örnekleme frekansında (periyodik aralıklarla) örneklenmelidir. Doğadan elde edilen işaretlerin durağan olmayan doğası nedeniyle, genellikle, “Dalgacık Dönüşümü (Wavelet Transform)” kullanılarak zaman-frekans düzlemine dönüştürülerek analiz edilir. Bu dönüşümün temelleri ilk olarak 1805 yılında Joseph Baptiste Fourier tarafından atılmıştır. Bu yöntem sinyalin frekans-zaman uzayında incelenmesini sağlayan bir dönüşüm türüdür. Bir sinyal içinde bulunan tüm frekans bileşenlerinin genliklerini ve fazlarını belirli bir zaman penceresi içinde bir ana dalgacık fonksiyonu kullanılarak tespit edilebilmektedir. Kullanılan dalgacık zaman düzleminde genişletilip daraltılarak ve zaman eksenini boyunca kaydırılarak lokalize olduğu işaretin bölümü ve analiz edeceği frekans bandı değiştirilir (55). Böylelikle sinyalin her anında oluşan değişimler ana sinyal özellikleri korunarak izlenebilir. Bu analiz tekniğinin birçok kullanım alanı bulunmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar ile tıp alanında hastalardan elde edilen biyomedikal işaretlerin (örneğin, Parkinson hastalarından elde edilen EEG verileri, EKG verileri vb.) işlenmesinde de kullanılabildiği gösterilmiştir (56). Bu bağlamda tez çalışması

kapsamında ağrısız dokunsal uyaranların atlanması sonucu oluşan EEG yanıtlarının (OSP) analizinde klasik ERP yaklaşımına alternatif olarak uygulanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi:

Araştırma, tanımlayıcı ve deneysel nitelikte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Araştırma, Haziran 2018'de literatür taraması ile başlamış olup Mayıs 2019'da tez savunmasıyla sonlanmıştır. Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Beş Duyu Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi:

Çalışmaya sağ el baskın 26 sağlıklı katılımcı (13 erkek; yaş ort.: $22,08 \pm 3,38$ yıl) katılmıştır. Katılımcıların nörolojik, psikolojik ve kronik hastalık tanısı yoktur ve katılımcılar bilişsel işlevleri etkilediği bilinen bir ilaç kullanmamaktadır. Kayıt öncesinde madde, alkol ve sigara kullanmış katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca katılımcıların psikolojik belirtilerini değerlendirmek üzere Kısa Semptom Ölçeği ve Durumluk Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (STAI-TX1) kayıt öncesinde uygulanmıştır. Katılımcılar; internet, ilan ve duyurular aracılığı ile çalışmaya çağırılmıştır. Katılımcılar tamamen gönüllülük esasıyla çalışmaya katılmışlar, karşılığında herhangi bir çıkar (para, ders kredisi vb.) elde etmemiştir.

3.4. Çalışma materyali:

Tez kapsamında sağlıklı katılımcılardan elde edilen elektroensefalografi (EEG) verileri kullanılmıştır. Dokunsal uyarımın beyinde oluşturduğu yanıtlar temel ve ileri analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri:

Araştırmanın bağımsız değişkenleri uyaran tipi (atlanan uyaran, standart uyaran) ve uyaranlar arası süredir (2s, 4s ve 8s). Bağımlı değişkenler ise, dokunsal uyarana karşı oluşan yanıtların genlik ve oluşma süreleridir (duration).

3.6. Veri toplama araçları:

Kayıt öncesinde katılımcıların aydınlatılmış onamları alınmıştır. Kayıtlara etki edebilecek faktörleri belirleyebilmek amacıyla elektrofizyolojik kayıt öncesinde katılımcılara bazı form ve ölçekler uygulanmıştır. Bunlar: gönüllü bilgilendirme onam formu, kişisel bilgi formu, kayıt bilgi formu, Edinburgh el tercihi anketi, durumluk anksiyete değerlendirme ölçeği (STAI-TX1) ve kısa semptom ölçeğidir.

Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu: Çalışmaya katılacak gönüllü bireylere çalışma ve çalışmada uygulanacak yöntemler hakkında ayrıntılı bilginin verildiği formdur. Gönüllü bireyler, çalışma ile ilgili bu bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda izinlerinin ve imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

Kişisel Bilgi Formu: Çalışmaya katılacak gönüllü bireylerin kişisel bilgilerinin ve kaydı etkileyebilecek ilaç, madde kullanımı ve alkol, kahve gibi alışkanlıklarının kayıt günü kullanılıp kullanılmadığının sorulduğu formdur.

Kayıt Bilgi Formu: Gönüllü bireylere uygulanacak olan uyaranları, kullanılacak cihaz, araç ve gereçlere ait bilgileri içeren formdur. Uygulayıcının denemeyi ve daha sonra verileri değerlendirmesini sağlıklı şekilde yapmasını sağlamak amacıyla kullanılacaktır.

Edinburgh El Tercihi Anketi: Gönüllü bireylerin el tercihlerini belirlemek amacıyla kullanılacak formdur. Bireylerin yazmak, çizmek, kaşık kullanmak, diş fırçası kullanmak vb. işlemlerde el tercihlerine göre baskın el tercihinin belirlenmesine dayanır.

Kısa Semptom Ölçeği: Çalışmaya katılacak gönüllü bireylere uygulanarak, genel psikopatolojik değerlendirme yapma ve psikolojik belirtileri tarama amacıyla kullanılacaktır. Likert tipi ve 53 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçekten alınan toplam puanların yüksekliği, bireyin semptomlarının sıklığını göstermektedir.

Durumluk Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (STAI-TX1): Durumluk kaygı ölçeğidir. Ölçek 20 sorudan oluşmaktadır. Çalışmada, gönüllü bireylerin bulunduğu durumdan yaşadığı kaygıyı ölçmek amacıyla kullanılacaktır.

Epworth Uyku Skalası: Gönüllü bireylerin gündüz aşırı uykululuk durumunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılacaktır. Toplam sekiz sorudan oluşmaktadır.

3.6.1. Elektroensefalografi (EEG) Kayıt Prosedürü:

Kayıtlarda, gömülü mikro kontrol ünitesi (Embedded Microcontroller Unit-EMISU, (57), pnömatik stimulator ünitesi (Somatosensory Stimulus Generator 4-D Neuroimaging, ABD) ses uyarı ünitesi, video kayıt sistemi, MATLAB 7.0 yazılım programı, 64 kanallı kayıt sistemi (Scan 4.5, Neuroscan, Synamps, ABD), video kayıt sistemi, analiz bilgisayarı gibi ek teknik donanımlar kullanılmıştır. Elektroensefalografi kayıtları elektrik ve manyetik alandan yalıtılmış ve ses izolasyonu sağlanmış özel bir odada gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların bilgisi ve izni dahilinde izole oda kayıt süresince kamera ile izlenmiş ve kaydedilmiştir. Kayıtlarda 64 kanallı (Quik, Neuromedical Supplies, ABD) EEG kepleri kullanılmıştır. Kep üzerinde yer alan Ag/AgCl elektrotlar uluslararası 10-10 elektrot yerleşim sistemine göre yerleştirilmiştir (58). Katılımcıların burun kemiği girintisi ile oksipital çıkıntısı arasındaki mesafe ve baş çevresi ölçülerek uygun büyüklükte kep belirlenmiştir. Kep üzerinde bulunan elektrot ile saçlı deri arasına iletkenliğin artırılması amacıyla EEG jeli (Neurogel, Genova, Italy) enjekte edilmiştir. Referans noktası olarak her iki kulak memesi belirlenmiştir. Kayıt sırasında göz hareketlerini izlemek amacıyla sol gözün üst ve alt kısmına iki elektrot, sağ ve sol gözün dışına da birer elektrot olmak üzere toplam 4 adet Ag/AgCl elektrot, EEG pastası (EEG Paste-z401CE, Japan) yardımı ile yerleştirilmiştir. Tüm elektrotların empedans değerleri kayıt süresince 10 k Ω ' un altında tutulmuştur. EEG kaydı 1 kHz'lik örnekleme hızında kaydedilmiştir.

Dokunsal uyarıların gönderilmesi için Pnömatik Uyarıcı Ünitesi (4-D Neuroimaging Somatosensory Stimulus Generator) kullanılmıştır. Pnömatik Uyarıcı Ünitesi izole oda dışında bulunan kuru hava tüpüne bağlıdır. Üniteden çıkan kabloların ucunda sentetik bir zar bulunmaktadır. Zar, bir klips yardımı ile katılımcıların parmağına tutturulmuştur. Kablolar aracılığı ile klipslere gelen kuru hava, zarın hareket etmesini ve parmak ucuna hafif, ağrısız bir dokunma etkisi yaratmasını sağlamaktadır.

3.6.2. Uyaranların Fiziksel Özellikleri ve Uygulanışları:

Ağrısız dokunsal uyaranlar katılımcıların sağ el işaret parmağına tek tip basınç uyarını (~140 kPa) olarak gönderilmiştir. Uyaranlar arası süre 2s, 4s ve 8s olarak belirlenmiş ve bilgisayar programı aracılığı ile gönderilmiştir. Tez kapsamında iki farklı uyaran deney deseni kullanılmıştır.

Somatosensoriyel Uyarılma Potansiyeli (Somatosensory evoked potentials-SEP) protokolü kapsamında uyaranlar arası sürenin 2s, 4s ve 8s olduğu üç ayrı oturum gerçekleştirilmiştir. Her oturumda 40 uyaran olmak üzere toplamda 120 uyaran gönderilmiştir.

Somatosensoriyel Olay İlişkili Potansiyeller (Somatosensory event-related potentials-SERP) protokolü kapsamında 120 uyaran gönderilmiş olup uyaranların %75'i katılımcılara gönderilmiş, %25'i ise atlanarak gönderilmemiştir. Üç farklı uyaranlar arası süre (2s, 4s ve 8s), ayrı oturumlar halinde uygulanmıştır.

Her iki deney deseni için de geçerli olmak üzere oturumların sırası sözde-seçkisiz (pseudo-randomized) olarak belirlenmiştir. Oturumlar arasında, her oturum ile ilgili notların alınması amacıyla yaklaşık olarak 5 dakikalık ara verilmiştir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Çalışmaya ait izlem şeması (diyagramı) şekil 1'de verilmektedir.



Şekil 1. Çalışma akış diyagramı.

3.8.Verilerin Değerlendirilmesi:

Uyaranın katılımcıya verildiği anlar, EEG kaydı üzerinde eşzamanlı olarak işaretlenmiştir. Kayıt sonunda elde edilen elektrofizyolojik veriler Scan 4.5 (Neuroscan, Synamps, ABD) programında analiz edilmiştir.

3.8.1. EEG Analizleri ve Tepeden Tepeye Genlik Ölçümleri

Çevrimdışı yapılan analizlerde; epoklama (epoch), gürültü ayıklama (artefact rejection), düzeltme (baseline correction), filtreleme (filter) ve averajlama (average) gibi basamaklar yer almaktadır. Göz hareketleri ve göz kırpma sinyalleri Independent Component Analysis (ICA) yöntemini baz alan bir yardımcı araç ile EEG kaydından ayıklanmıştır. Sonrasında, uyaran öncesindeki bir saniyelik bölümü (-1000 ms) ve uyaran sonrasındaki iki saniyelik bölümü (+2000 ms) içine alan süpürümler (sweep, epoch) oluşturulmuştur. Bu süpürümlerde $\pm 50\mu V$ değerinden büyük genlik gözlenenler dışlanmıştır. Sonrasında zaman eksenini temel alınarak düzeltilmiş (baseline corrected) ve 0,5 - 48 Hz sınır değerlerine sahip dijital bant geçiren filtre (12 dB/oct ve sıfır faz kayması) ile filtrelenmiştir. Her bir katılımcı için uyaranlara karşı beyinde oluşan yanıtları içeren sinyallerin ortalaması (averaj) alınıp bireysel averaj dosyaları oluşturulmuştur. Ölçümler bu dosyalar üzerinden gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması kapsamında, N200 bileşeni N2, P300 bileşeni ise P3 olarak ifade edilmiştir. Tepeden tepeye en yüksek genlik ölçümleri, yanıtın en yüksek kolu olan N₂P₃ için gerçekleştirilmiştir. Ölçüm değerleri N2 genliklerinin P3 genliklerinden çıkarılması ile hesaplanmıştır. N₂P₃ genliklerinin oluşum süreleri P3 yanıt bileşeninin ortaya çıkma zamanından (latans) N2 yanıt bileşeninin ortaya çıkma zamanının çıkarılması ile hesaplanmıştır.

3.8.2. Frekans Analizi Yaklaşımı:

EEG analizleri sonrasında gerçekleştirilen frekans analizleri ile genlik-zaman uzayındaki sinyallerin, frekans-zaman uzayındaki temsilleri de oluşturulmuştur. Söz konusu dönüşümlerde dalgacık dönüşümü (wavelet transform) kullanılmış olup dalgacık fonksiyonu olarak da karmaşık ana dalgacık (complex morlet-CMOR) seçilmiştir. Dalgacık dönüşümü sinyallerinin frekans-zaman domeninde analiz

edilmesine olanak tanır. Elde edilen EEG verilerinde dalgacık dönüşümünün uygulanmasında MATLAB (R2018a) programı kullanılmıştır.

3.8.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler sırasında SPSS 24 (Statistical Package for Social Sciences, Inc., ABD) kullanılmıştır. Analizlerde; tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA-rmANOVA) kullanılmıştır. Bu analizlerde ana faktör olarak hem ISI hem de elektrot bölgeleri belirlenmiştir. Tepeden tepeye maksimum genlikler, üç farklı elektrot uyarılar arası (ISI₂, ISI₄, ISI₈) için dokuz farklı elektrot bölgesi (Fz, Fcz, Cz, Cpz, Pz, C3, C4, P3, P4) için ölçüldü. İkili karşılaştırmaların tamamında Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri $p=0,05$ 'ten olarak küçük kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada elde edilen veriler 25 kişilik bir gruptan elde edilmiştir. Dolayısıyla örnekleme tüm topluma genellenemeyebilir. OSP deney deseni ile ilişkili ölçümler genlik-zaman uzayındaki kısıtlar nedeniyle başka bir uzayda gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, direk olarak karşılaştırma yapılması uygun olmayabilir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Araştırmanın etik kurul izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.05.2018 tarihinde 2018/12-29 sayılı karar ile alınmıştır. Gönüllü katılımcıların çalışmaya katılmadan önce imzalı onamları alınmıştır. Ayrıca etik kurul onayının bir kopyası Ek-1'de bulunmaktadır.

4. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan uyarılma potansiyelleri (SEP) ve atlanan uyaran potansiyelleri (OSP) ile ilgili veriler elde edilmiş ve istatistiksel analizler yapılmıştır. Söz konusu analizlerde elde edilen sonuçlar, SEP ve OSP için ayrı ayrı bölümlerde verilmiştir.

4.1.Dokunsal Uyarılma Potansiyelleri (SEP)

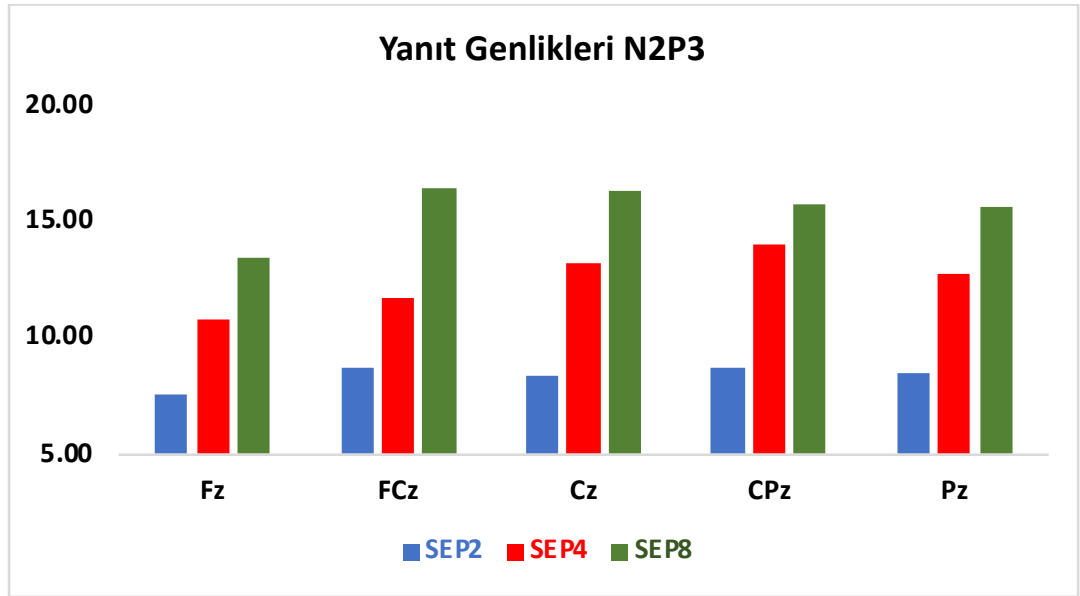
Dokunsal uyarılma potansiyellerinin incelenmesinde öncelikle 9 elektrot bölgesi (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, C3, C4, P3, P4) tüm kafa olarak, sonrasında ise sağ ve sol bölgede yer alan ikişer elektrot bölgesi ise sağ ve sol hemisfer olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hem uyaranlara karşı oluşan yanıtların genlikleri hem de yanıtların oluşma süreleri (duration) bu bölümde sunulmuştur.

4.1.1 Tüm Kafa Değerlendirmesi

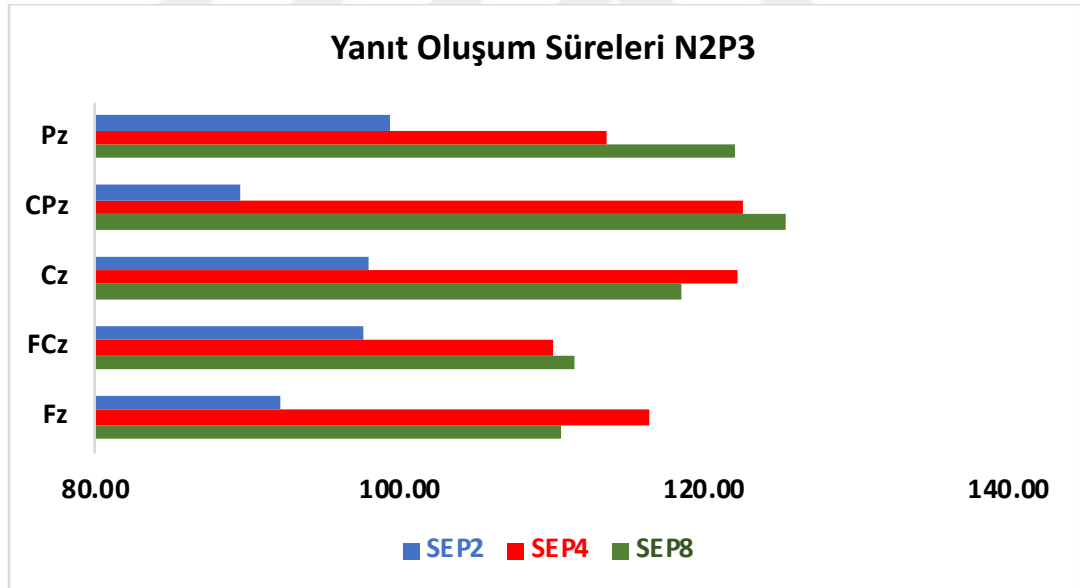
Tüm kafada ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan yanıtların incelenmesi sırasında gerçekleştirilen istatistiksel analizlerde üç farklı uyaranlar arası süre (Inter-stimulus interval-ISI) ve 9 farklı elektrot bölgesi (Fz, Fcz, Cz, Cpz, Pz, C3, C4, P3, P4) faktör olarak belirlenmiştir. Ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarının genlik değişimleri incelendiğinde, uyaranlar arası süre faktörünün anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır [$F(2,50)=34,79$ $\eta^2=.582$ $p=0,000$] (Şekil 2). Yani, ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarının genlikleri, uyaranlar arası süreye bağlı olarak tüm elektrot bölgelerinde anlamlı olarak değişmektedir. Bu değişimlerin hangi yönde ve ne şekilde gerçekleştiğini ortaya koymak için ikili karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. İkili karşılaştırmalar sonucunda; ISI₄ oturumu sırasında oluşan yanıt genliklerinin ISI₂ oturumundaki yanıt genliklerinden, ISI₈ oturumu sırasında oluşan yanıt genliklerinin ise ISI₂ oturumundaki yanıt genliklerinden anlamlı olarak büyük olduğu saptanmıştır (her ikisinde $p=0,000$). Ayrıca, ISI₈ oturumunda oluşan yanıt genliklerinin ISI₄ oturumundaki yanıt genliklerine göre anlamlı olarak büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). İstatistiksel analizler sonucunda uyaranlar arası sürenin artışı ile ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan yanıt genliklerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Elektrot bölgelerinin yanıt genlikleri üzerindeki etkisi incelendiğinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarının oluşum süreleri tekrarlayan ölçümler ile incelendiğinde, tüm elektrot bölgelerinde uyarılar arası sürenin beyin yanıtlarının oluşum süreleri üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur [$F(2,48)=5,86$ $\eta^2=,196$ $p=0,005$] (Şekil 3). Yani, ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarının oluşma süreleri uyarılar arası süreye bağlı olarak tüm elektrot bölgelerinde anlamlı olarak değişmektedir. Bu değişimlerin hangi yönde ve ne şekilde gerçekleştiğini ortaya koymak için ikili karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. İkili karşılaştırmalar sonucunda; ISI₈ oturumunda beyin yanıtlarının oluşum sürelerinin ISI₂ oturumundaki beyin yanıtlarının oluşum sürelerine göre anlamlı olarak uzadığı saptanmıştır ($p=0,021$). ISI₂ ve ISI₄ ile ISI₄ ve ISI₈ oturumlarında beyin yanıtlarının oluşum süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Yapılan analizler sonucunda, uyarılar arası sürenin 2 saniyeden 8 saniyeye geçişinde yanıt süresinin uzadığı saptanmıştır. Uyarılar arası sürenin 2 saniyeden 4 saniyeye ve 4 saniyeden 8 saniye geçişinde ise yanıt sürelerinde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır.



Şekil 2. Farklı uyarılar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyarılara karşı oluşan beyin yanıtlarına ait genliklerin tüm kafa elektrotlarındaki grup ortalamaları



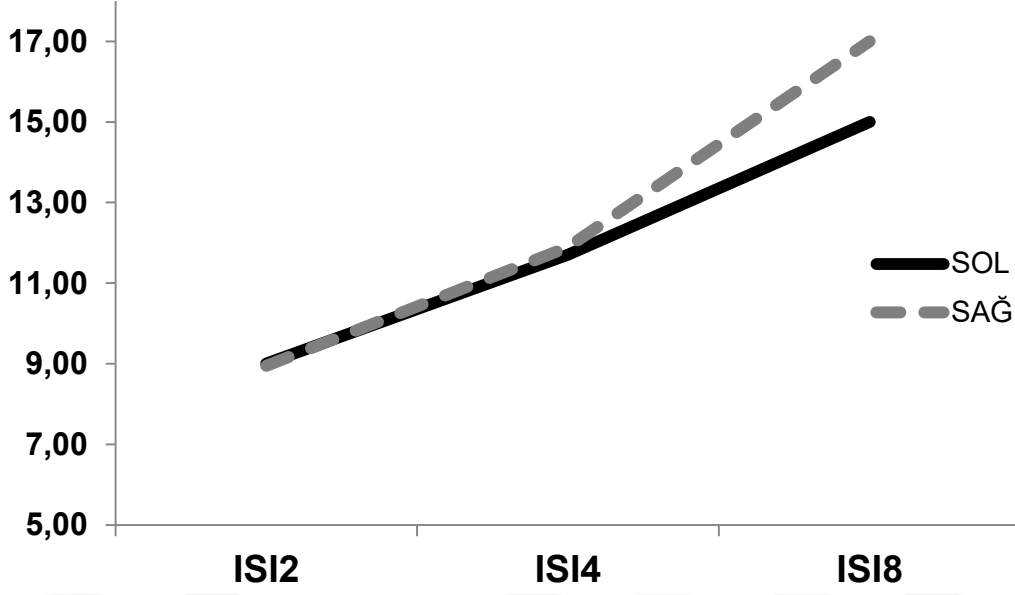
Şekil 3. Farklı uyarılar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyarılara karşı oluşan beyin yanıtlarının oluşum sürelerinin tüm kafa elektrotlarındaki grup ortalamaları.

4.1.2. Sağ-Sol Bölge Değerlendirmesi

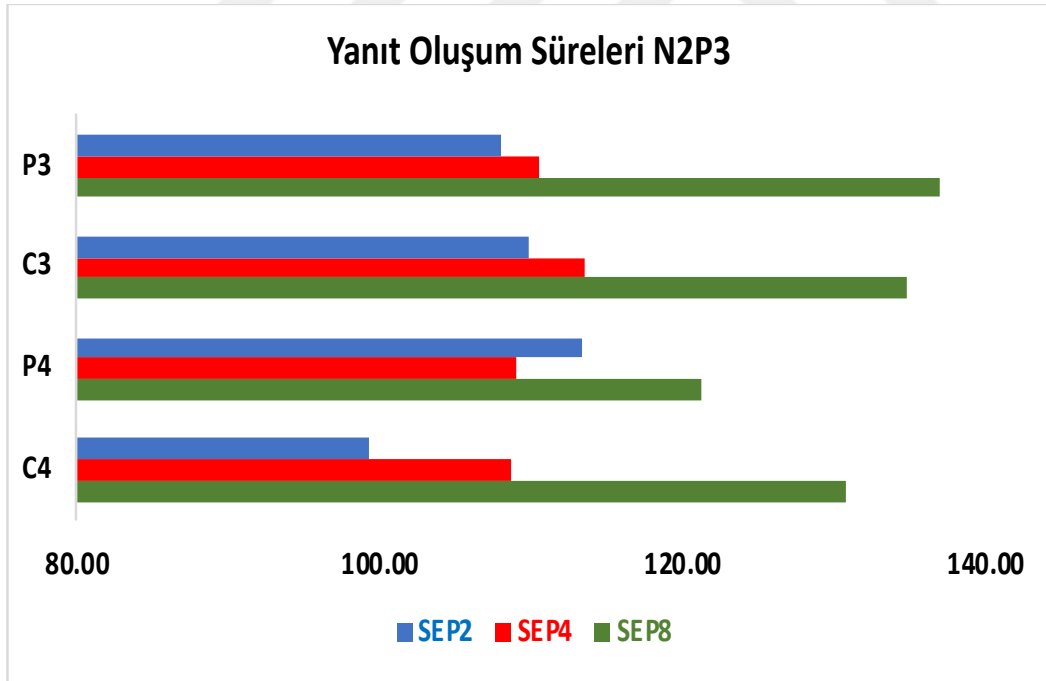
İki beyin yarım küresini arasındaki yanıt farklılıklarını belirlemek amacıyla sağ (C4,P4) ve sol bölge (C3,P3) olarak iki bölge karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA sonuçlarına göre, ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarının genlik değişimleri incelendiğinde, uyarılar arası süre faktörünün anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır [$F(2,48)=24,22$ $\eta^2=,502$ $p=0,000$] (Şekil 4). ISI₄ oturumu sırasında oluşan yanıt genlikleri ISI₂ oturumuna göre ($p=0,007$), ISI₈ oturumu sırasında oluşan yanıt genlikleri ISI₄ oturumunda oluşan yanıt genliklerine göre ($p=0,005$) ve ISI₈ oturumu sırasında oluşan yanıt genlikleri ISI₂ oturumunda oluşan yanıt genliklerine göre ($p=0,007$) tüm bölgelerde anlamlı olarak artmıştır. Başka bir deyişle, hem sağ hem de sol bölgede uyarılar arası sürenin artışıyla birlikte ağrısız dokunsal uyarılara karşı oluşan yanıt genliklerinde anlamlı bir artış görülmektedir.

Uyarılar arası sürenin yanıt genliklerine olan etkisi sağ ve sol bölge için ayrı ayrı da incelenmiştir. Tüm uyarılar arası sürelerde oluşan yanıt genliklerinde sağ ve sol bölgeler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır [$F(2,36) = 0,90$ $\eta^2 = ,048$ $p = 0,414$]. Fakat verilere ait grafik incelendiğinde yanıt genliklerinin sağ yarıkürede sol yarıküreye oranla büyük olduğu ve artma eğiliminde olduğu gözlenmektedir (Şekil4).

Uyarılar arası sürenin yanıtların oluşum sürelerine etkisi tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan yanıtların oluşum süreleri ile uyarılar arası süre arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [$f(2,48)=7,38$ $\eta^2=,235$ $p=0,002$] (Şekil 5). Bu etkileşimin hangi değişkenler arasında olduğunu belirlemek üzere yapılan ikili karşılaştırmalarda; ISI₈ oturumunda beyin yanıtlarının oluşum sürelerinin sol bölgede, sağ bölgeye göre anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). ISI₂ ve ISI₄ oturumlarında ise anlamlı bir fark gözlenmemektedir.



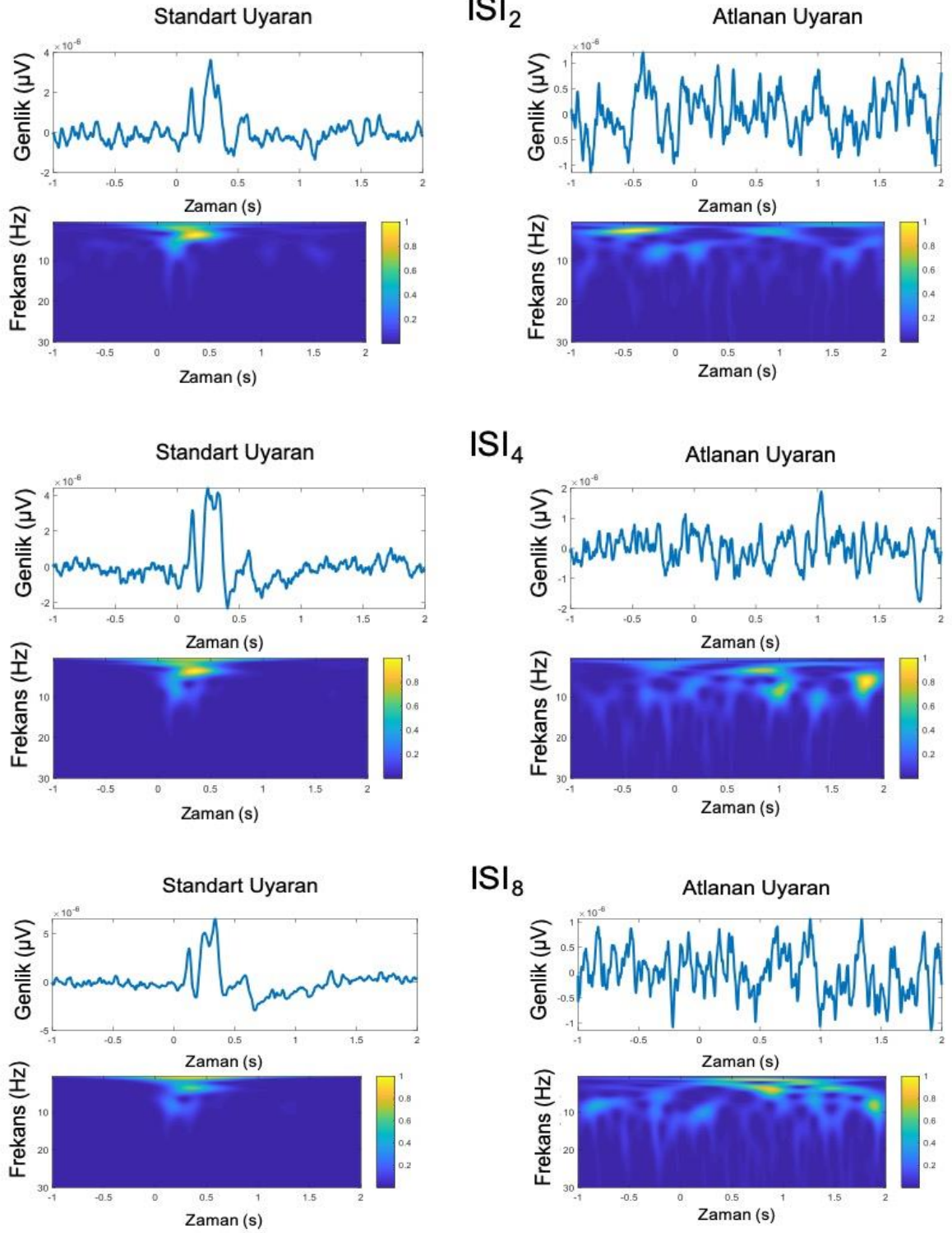
Şekil 4. Farklı uyaranlar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarına ait genliklerin sağ ve sol bölge elektrotlarındaki grup ortalamaları.



Şekil 5. Farklı uyaranlar arası süre oturumlarında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının oluşum sürelerinin sağ ve sol bölge elektrotlarında grup ortalamaları.

4.2.Atlanan Uyaran Potansiyelleri (OSP)

Tez kapsamında kayıtları alınan ve analizleri gerçekleştirilen atlanan uyaran potansiyellerine ait verilerde, klasik genlik ölçümü yöntemi ile değerlendirme yapılamamıştır. Elde edilen grup ortalama dosyalarında bütün uyaranlar arası süre değişimi olan oturumlarda, OSP bileşenlerine ait yanıt genlikleri belirgin olarak ayırt edilememektedir. Yalnızca bazı katılımcılarda bileşenler kolaylıkla gözlenirken, katılımcıların çoğunluğunda bileşenler gözlenmemektedir. Bu nedenle, genlik-zaman uzayındaki sinyaller dalgacık dönüşümü kullanılarak frekans-zaman uzayında incelenmiştir (frekans analizi). Yapılan frekans analizlerinde; her bir ISI için tüm katılımcıların ortalamaları kullanılarak oluşturulan grup ortalamalarına ait yanıtların frekans-zaman temsillerinde aktivasyonlar saptanmıştır. Bu bağlamda farklı uyaranlar arası süre altında dokunsal uyaranların atlanması ile oluşan frekans-zaman uzayındaki ve genlik-zaman uzayındaki elektrofizyolojik değerlendirmelere ait şekiller, şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Atlanan uyarı paradigması sırasında ağrısız dokunsal uyarılara karşı oluşan beyin yanıtları Cz elektrotunda verilmiştir. Her sıra farklı uyarılar arası sürelerle sahip oturumlarda standart gönderilen ve atlanan uyarılara karşı verilen yanıtları temsil etmektedir.

5. TARTIŞMA

Gerçekleştirilen tez çalışması kapsamında, farklı uyaranlar arası süre ile gönderilen ağrısız dokunsal uyaranların habituasyon ve zaman algısı ile ilgili süreçler üzerindeki etkileri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Anlaşılabilirliği arttırmak amacıyla, dokunsal uyarılma potansiyeli (SEP) ve atlanan uyaran potansiyeli (OSP) deney desenlerine karşı oluşan beyin yanıtlarına ait sonuçlar iki ayrı başlık altında tartışılmıştır.

5.1.Uyaranlar Arası Sürenin Dokunsal Uyarılma Potansiyellerine Etkisi (SEP)

Tez çalışmasında, farklı uyaranlar arası sürenin (2s, 4s ve 8s) ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarına etkisi incelenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda; uyaranlar arası sürenin artışıyla, dokuz elektrot bölgesinde (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, C3, C4, P3, P4) beyin yanıtlarının genliklerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Ağrısız dokunsal uyaranlar arasındaki sürenin en uzun (8s) olduğu oturum sonucu elde edilen beyin yanıtlarının genlikleri diğer oturumlar ile (2s ve 4s) karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış göstermiştir. Yapılan ileri analizlerde uyaranlar arası sürenin 2s olduğu oturumda elde edilen yanıt genlikleri, uyaranlar arası sürenin 4 saniyeye çıkışı ile artış göstermiştir. Benzer şekilde, uyaranlar arası sürenin 8 saniyeye çıktığı oturum yanıt genlikleri uyaranlar arası sürenin hem 2s hem de 4s olduğu oturumlarda elde edilen yanıt genlikleri ile karşılaştırıldığında artış göstermiştir. Ayrıca ISI_8 oturumdaki yanıtlar en yüksek genliğe sahiptir. Başka bir deyişle uyaranlar arası sürenin artışı ile birlikte, beyinde ağrısız dokunsal uyarana karşı oluşan yanıt genlikleri de artış göstermektedir. Bu bağlamda, yanıtlarda görülen artış habituasyonun uyaranlar arası süre artışıyla azaldığı yönünden yorumlanabilir. Ayrıca, uyaranlar arası sürenin yanıt genliklerinin oluşum süresini de etkilediği saptanmıştır. Uyaranlar arası sürenin artması ile aynı yönde yanıt genliklerinin oluşum sürelerinde anlamlı bir uzama olmuştur.

Literatürde farklı uyaranlar arası sürenin beyin yanıtlarına ve habituasyon sürecine olan etkileri çeşitli nöro-görüntüleme yöntemleri (elektroensefalografi-EEG, Magnetoensefalografi-MEG, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme-fMRI)

aracılığıyla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmalarda, genellikle işitsel ve görsel uyarımlar üzerine odaklanıldığı görülmektedir. Dokunsal uyarılar ile gerçekleştirilen çalışmaların sayısı işitsel ve görsel uyarımların kullanıldığı çalışmalar ile kıyaslandığında kısıtlı kalmaktadır. Söz konusu çalışmalarda; elektriksel, lazer, titreşim, hava (airpuff) ve rotasyon uyarılarının kullanıldığı görülmektedir (6,52,59–61). Dokunma duyusunun; fetusun erken evrelerinde gelişme gösteren öncül duyulardan biri olması ve yaşamın erken evrelerinde dahi bu duyuya karşı olan ihtiyaç değerlendirildiğinde, dokunma duyusunun işleyiş mekanizmalarının ortaya çıkarılması amacıyla yapılan çalışmaların geri planda kalması şaşırtıcıdır.

Dokunsal uyarımların beyinde işlenmesi sürecinde devreye giren mekanizmalardan biri de habituasyon/uyum mekanizmasıdır. Habituasyon sürecinin hangi parametrelere göre değişim gösterdiğini ortaya koymak için kullanılabilecek yöntemlerden biri de uyarılar arası süredeki değişimlerin, beyin yanıtları üzerindeki etkilerinin gösterilmesidir (19). Literatürde farklı uyarılar arası sürenin dokunsal uyarımlara karşı oluşan yanıtlar üzerine etkilerinin incelendiği öncül çalışmalardan biri 1985 yılında Angel tarafından gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada, farklı uyarılar arası sürenin (0,5s, 1s, 2s, 4s, 8s ve 16s), bileğe uygulanan mekanik uyarımlara karşı oluşan beyin yanıtları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Mekanik uyarımın ayrıca bilekte bir rotasyon etkisi de oluşturduğu belirtilen çalışmada, uyarılar arası sürenin artması ile beyin yanıtlarının genliklerinde bir artış olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada farklı uyarılar arası sürenin, yanıt oluşma zamanları (latans) üzerinde etkileri de değerlendirilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (59). Tez çalışmamızda yanıt oluşum zamanları incelenmemesine karşın yanıt oluşum süreleri (duration) incelenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede uyarılar arası süre arttıkça yanıt oluşum sürelerinin de anlamlı olarak uzadığı saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda habituasyon süreçleri ile ilgili kullanılan araştırma protokolleri genel olarak tekrarlayan uyarımlar sonucu oluşan sinyallerin değerlendirildiği görülmektedir. Ayrıca, ağırlı uyarılar kullanıldığından, çalışmaların büyük bir kısmında öncelikle katılımcıların ağrı eşikleri belirlenmiş, ardından tekrarlı uyarımlar ile birlikte eşiklerde değişim olup olmadığı da incelenmiştir. Lazer uyarımını tekrarlı biçimde uygulayan bir çalışmada, fMRG aracılığıyla (blood oxygen level dependent-BOLD) beyinde oluşan aktivasyonlardaki değişim incelenmiştir. Uyarılar

tekrarlandıkça BOLD sinyallerinde azalma saptamıştır (62). Benzer yöntemle sahip bir başka çalışmada ise tekrarlayan termal uyarana karşı BOLD yanıtlarında azalma gözlenmiş ve uyarıların tekrarlanması sonucu katılımcıların ağrı eşiklerinde de bir artış olduğu gözlenmiştir. BOLD yanıtlarındaki azalma ve artan ağrı eşiklerinin habituasyon sürecini gösterir nitelikte olduğu ve bu süreçte hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan mekanizmaların devreye girdiği ileri sürülmüştür (60). Literatürde elektriksel uyarı kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda ise, ağırlıklı olarak uyarımın beyinde oluşturduğu aktivasyonların oluşum bölgeleri belirlenmeye çalışıldığı görülmektedir (23,25,63). Bileğe elektriksel uyarı verilerek gerçekleştirilen bir çalışmada ise, tekrarlayan elektriksel uyarı sonucu BOLD yanıtlarında azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada, aktivasyon gösteren bölgeler olarak talamus, primer somatosensory korteks, post pariyetal korteks ve posterior insula gösterilmiştir (25). Klinger ve ark. (2014) gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, her katılımcı için elektriksel ağrı eşiği belirlenerek eşik değerin altında kalan uyarılar tekrarlı olarak gönderilmiştir. Uyarının tekrarlanmasıyla elde edilen BOLD yanıtlarında azalma saptanmıştır. Klinger ve ark. (2014) BOLD yanıtlarındaki azalma ile habituasyon sürecinin bağlantılı olduğunu ileri sürmüştür (23).

Literatürdeki uyarılar arası süre etkisinin incelendiği çalışmalarda, uyarıların gönderim bölgeleri ve uyarı tipleri farklılık göstermektedir. Elektriksel uyarıların farklı uyarılar arası süre ile (400ms ve 800ms) işaret ve orta parmağa uygulandığı bir çalışmada; uyarıya dikkat yöneltmesi ve uyarının ihmal edilmesi sonucu oluşan beyin yanıtları incelenmiştir. Yapılan analizlerde, uyarıya dikkatin yönlendirilmesi sonucu frontal bölge yanıtlarında dikkatle ilişkili olduğu düşünülen N140 bileşeninin genliğinde artış saptanmıştır. Söz konusu çalışmada uyarılar arası süre etkisine odaklanılmamasına karşın, uyarılar arası sürenin 800ms olduğu oturum sonucu elde edilen yanıt genliklerinin 400ms olduğu oturumdaki yanıt genliklerine kıyasla artış gösterdiği belirtilmiştir (64). Uyarının parmağa uygulandığı bir başka çalışmada ise farklı uyarılar arası süre (450 ms, 800 ms, 1400 ms, 2500 ms, 4000 ms) ile verilen elektriksel uyarının beyin yanıtlarına etkisi elektrofizyolojik olarak incelenmiştir. Yapılan analizlerde uyarılar arası sürenin farklı yanıt bileşenlerinde (N20, P27, P45, N60, P100 ve N200) genlikler üzerine herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (65). Literatürdeki bir diğer çalışmada ise 1/2, 1, 2, 4, 8 ve 16 saniyelik uyarılar arası süre ile gönderilen ağırlı lazer uyarısına karşı oluşan beyin yanıtları incelenmiştir. Çalışma

sonucunda; uyaranlar arası sürenin 1s ile 2s olduğu ve 2s ile 4s olduğu oturumlarda yanıt genlikleri arasında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Uyaranlar arası sürenin 4 saniyeden daha büyük olduğu oturumlarda oluşan yanıt genliklerinde ise anlamlı bir artış saptanmamıştır (66). Mevcut tez çalışmasında, uyaranlar arası sürenin artışı ile birlikte beyin yanıtlarının genliklerinde de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Uyaranlar arası sürenin 2 saniyeden 4 saniyeye çıktığında görülen genlik artışı 4 saniyeden 8 saniyeye olan süreçte de devam etmektedir. Ön çalışma olarak gerçekleştirilen diğer bir çalışmamızda da uyaranlar arası sürenin 16 saniyeye çıktığı durumda yanıt genliklerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yani, uyaranlar arası sürenin artışı ile (2s, 4s 8s ve 16 s) ağrısız dokunsal uyarım sonucu oluşan beyin yanıtlarının genliklerinde (N_2P_3) anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu durumu, Raji ve ark. ve Tomberg tarafından belirtilen 4 saniye sonrasında anlamlı artış olmaması durumu ile uyumlu değildir. Ancak, değerlendirilen yanıt bileşenleri açısından farklar dikkate alındığında çalışmamızda görece geç yanıt bileşenleri değerlendirilmiştir. Belki de, erken yanıt bileşenlerinde klasik yaklaşımla görülemeyen farklılıklar geç yanıt bileşenlerinde klasik yaklaşımla tespit ediliyor olabilir. Tez çalışmasında genlikler dışında ayrıca yanıt oluşum süreleri de değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, uyaranlar arası sürenin artışı ile yanıt genliklerinin oluşum sürelerinin (duration) anlamlı olarak uzadığı saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda yalnızca latans değerlendirmesi yapıldığı görülmüştür. Elektriksel, lazer ve termal uyaran kullanarak gerçekleştirilen çalışmalarda uyaranlar arası sürenin artışı ile genlik ve yanıt oluşma zamanlarında anlamlı farkların elde edilmediği görülmektedir. Ancak tez çalışmasında uyaranlar arası süre değişimi ile genlik ve yanıt oluşum sürelerinin anlamlı olarak değiştiği görülmüştür. Bu değişim ağırlı ve ağrısız uyaranların farklı zamansal ve uzamsal aktivasyonlara sahip olmasından kaynaklanabilir.

Tüm bunlara ek olarak, literatürdeki çalışmalar ile mevcut tez çalışmasında kullanılan uyaran tipinin farklılığı göze çarpmaktadır. Tez çalışmasında ağrısız dokunsal uyaran (hava basıncı uyararı) kullanılmış olup literatürde genel olarak ağırlı tip uyaranlar ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Dokunmanın, ağırlı uyaranlardan farklı olarak kutanöz mekanoreseptörler aracılığı ile alındığı ve dorsal kolon aracılığıyla merkezi sinir sistemine taşındığı bilinmektedir. Elektriksel uyarımlarının eşik değer altında uygulanması ağrısız bir uyarıma sebep olmakta fakat elektriksel uyaran bir karıncalanma hissi yaratmaktadır. Bu bağlamda uyarının tam bir dokunma uyarımına

yol açmadığı düşünülebilir. Tüm bu farklılıklar göz önüne alındığında, uyaran tipi ile bağlantılı reseptörden, beyindeki aktivasyon alanlarına kadar, neredeyse tüm nöral mekanizmalarda farklılık oluşması beklenebilir. Ayrıca, uyarımların uygulandığı bölge açısından da tez çalışması ile literatürdeki çalışmalar arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda, dokunsal uyaranlar genellikle bileğe, kola, diş etine, bacağa ve ayak bileğine uygulanmıştır (23,67,68). Parmağa uyarım gönderilen çalışmalarda ise hava uyarını (air puff) ile elektriksel uyaran sonucu oluşan beyin yanıtları arasındaki farkların incelendiği görülmektedir (69,70). Hava uyarının yumuşak damak ve laringeal bölge gibi farklı bölgelere verilerek somatosensory korteksteki aktivasyon alanlarının incelendiği çalışmalar da bulunmaktadır (71,72). Dokunsal uyarıma birçok yönden benzerlik gösterdiği düşünülen bu uyarımın (airpuff) uyaranlar arası süre etkisi altında habituasyon sürecini incelemek amacıyla çalışılmadığı görülmektedir. Tüm bu çalışmalar düşünüldüğünde mevcut tez çalışması; sağlıklı yetişkinlerde ağrısız dokunsal uyaranların el parmağına farklı uyaranlar arası süre ile uygulandığı ve habituasyon süreçlerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Katılımcıların baskın el işaret parmaklarına (pulpa) uygulanan uyaran, basit bir dokunma hissi uyandırmaktadır. Günlük yaşamda, objeleri ve yüzeyleri tanıma ve kavrama süreçlerinde el kompleks bir dedektör organ görevi görmekte ve obje/yüzey tanıma ile sıcak/soğuk algısı parmak uçlarında yer alan çeşitli reseptörler aracılığıyla sağlanmaktadır (73). Günlük yaşantımızda, dokunma ve nesneleri tanımlamanın parmak uçları ile sağlanması nedeniyle dokunsal uyarım ile ilgili süreçlerin aydınlatılmasında; uyaranların bilek, avuç içi, kol gibi bölgelere gönderilmesine alternatif olarak parmak uçlarına gönderilmesi özgün ve önemli bir yaklaşımdır. Kol, bilek ve ayak bölgelerine verilen uyarımlarda; kas, eklem ve diğer kutanöz dokulardan kaynaklı yanıtların da beyinde yarattığı değişikliklerin kaydedilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (74). Parmağa dokunma uyarını verilmesi günlük hayattaki dokunsal uyarım ile daha çok ilişkilidir ve belirli bir reseptör grubundan yanıtlar elde edildiği bilinmektedir. Özellikle gelişen teknoloji ile birlikte günlük hayatta kullanımı artan cep telefonu ve tablet gibi dokunmatik ekranlı cihazlarda dokunma hassasiyetine bağlı olarak farklı fonksiyonlar tanımlanmıştır. Söz konusu fonksiyonların tanımlanmasında; dokunma duyusu için uyarının reseptörden beyine olan yolculuğunda algı süreçleri de dahil olmak habituasyon ve tekrarlı uyarımlara karşı beyin yanıtılığının değişimi oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

5.2.Uyaranlar Arası Sürenin Dokunsal Atlanan Uyarın Potansiyellerine Etkisi (OSP)

Tez çalışması kapsamında klasik uyarılma potansiyelleri deney deseninin yanında atlanan uyarın potansiyeli deney deseni de uygulanmıştır. Uyarılma potansiyeli ve olay ilişkili potansiyellerin değerlendirilmesinde kullanılan klasik tepeden tepeye genlik ölçümü OSP deney deseni için kullanılamamıştır. Bu nedenle OSP deney desenine ait analizler; genlik-zaman uzayı yerine frekans-zaman uzayındaki temsilleri üzerinden frekans analizi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Atlanan uyarın paradigmasının insanlar ve hayvanlar üzerinde uygulandığı birçok çalışma literatürde yer almaktadır. Hayvanlar ile gerçekleştirilen çalışmalarda, balıklarda ve kedilerde OSP yanıtları gözlenmiştir (47,53). Ramon ve Gronenberg ise, arılar ve karıncalar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada atlanan uyarın potansiyelinin oluştuğunu ve bu potansiyelin diğer canlılardan elde edilen potansiyeller ile uyumlu olduğunu gözlemlemiştir. Söz konusu yanıt benzerliği nedeniyle türler arasında ortak bir mekanizma olabileceği ilk kez bu çalışma ile öne sürülmüştür (50) Atlanan uyarın deney deseni kullanılarak insanlar ile gerçekleştirilen çalışmalar incelendiğinde, öncül çalışmalardan biri Simon ve ark. (1976) tarafından gerçekleştirilmiştir. İşitsel ve görsel uyarınlar kullanılarak gerçekleştirilen söz konusu çalışmada; N1 ve P2 yanıt bileşenlerinin genlik değişimleri incelenmiş ve beyindeki aktivasyon alanları gösterilmiştir (51,75,75) ve farklı frekanslarda verilen görsel uyarınlara karşı oluşan OSP yanıtlarını incelemişlerdir. Bu incelemede, 2 Hz'den düşük frekanslar yavaş (low), 2Hz'den yüksek frekanslar ise hızlı (high) olarak değerlendirilmiştir. OSP yanıtının oluşabilmesi için gereken en az görsel uyarın sayısını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen çalışmada uyarının uygulanma süreleri farklılaştırılarak uygulama yapılmıştır. Çalışma sonucunda uyarının uygulandığı sürenin yanıt genliklerini etkilediği ve OSP yanıtının oluşmasında en az iki görsel uyarının yeterli olduğu bulunmuştur (75). Son yıllarda ise literatürde atlanan uyarın paradigması kullanılan çalışmaların reaksiyon zamanı ve reaksiyon zamanını etkileyen faktörler (alkol kullanımı, menstruasyon döngüsü vb.) üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (76,77). Çalışmalarda işitsel, görsel ve dokunsal modelitelerin kullanıldığı çalışmalar bulunmasına karşın dokunma uyarınının işitsel ve görsel uyarınlara kıyasla daha arka

planda kaldığı görülmektedir. Ayrıca, dokunsal uyaran ile gerçekleştirilen çalışmalarda genellikle elektriksel uyaranların kullanıldığı görülmektedir.

Literatürde, OSP'nin insanlarda 0,3 Hz ile 1 Hz aralığındaki uyaranlar sonucunda oluştuğu belirtilmektedir (77). Mevcut tez çalışmasında; frekans zaman uzayında OSP yanıtlarının 0,125 Hz'lik bir uyarım sonucunda da oluştuğu gözlenmektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda OSP değerlendirmelerinde genel olarak atlanan ilk uyarana verilen yanıtlar değerlendirilmektedir. Tez kapsamında, atlanan ilk uyaran incelemesi yerine deney deseni içinde atlanan tüm uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları incelenmiştir. Literatürde, atlanan uyaran deney deseninde uyarının atlanması bir sonucu olarak uyaran olmasa dahi beynin bir yanıt (OSP) ürettiği söylenmektedir. Ancak, bu yanıtın uyaranlar arası süre değişiminden nasıl etkilendiğine dair literatürde bir çalışmaya rastlanmamıştır

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, ağrısız dokunsal uyaranlar arası sürenin artışı ile bu uyaranlara karşı beyinde oluşan yanıtların genliklerinde artış, oluşma sürelerinde ise uzama saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumlu şekilde habituasyon sürecinin uyaranlar arası sürenin artmasıyla birlikte azalması olarak yorumlanabilir. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda yanıt oluşum süreleri açısından bir bulguya ulaşılamamıştır. Tez çalışmasında, ağrısız dokunsal uyaranlar arasındaki sürenin artışı ile (2s-8s) yanıt oluşum sürelerinin anlamlı olarak uzadığı bulgusu da literatüre kazandırılmıştır. Kısa uyaranlar arası sürede görülen yanıt genliklerindeki azalma ve yanıt oluşma sürelerindeki kısalma, reseptör adaptasyonu veya yorgunluk ile karıştırılmamalıdır. Bu bağlamda tez kapsamında elde edilen bulguların habituasyon süreci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Habituasyon sürecinin bozulma gösterdiği nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar (Alzheimer, şizofreni, Parkinson, DEHB-dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve migren gibi)(32) için sağlıklı veri grubu oluşturularak literatüre kazandırılmıştır. İleri dönem araştırmalarda, tez kapsamında elde edilen veriler de işlenerek hastalıkların tanı ve tedavi izleminde habituasyon sürecinin değerlendirilmesi mümkün olabilir.

Atlanan uyaran deney deseni kullanılarak elde edilen yanıtların frekans-zaman uzayında ilk kez değerlendirilmesi açısından tez çalışmasında özgün bir yaklaşım gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki bilgilerin aksine, 8 saniye gibi uzun bir uyaranlar arası süreye sahip oturumda dahi beyin yanıtılığının devam ettiği yapılan analizler ile ortaya konmuştur.

Tez sonrasındaki dönemde, hem dokunsal uyarlama potansiyelleri hem de atlanan uyaran paradigmlarına ait bulguların yayın süreçleri planlanmış ve gerekli hazırlıklara başlanmıştır. Özellikle tez kapsamında fazla değinilmeyen OSP analizleri zaman alan ve bireysel farkların göz önüne alınması gereken analiz basamaklarından oluşmaktadır. OSP deney deseni ile elde edilen bulgular ileri dönemde hem basılı hem de sözel bilimsel çıktılar ile paylaşılacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci*. Ekim 2005;6(10):755-65.
2. Pattanayak R, Sagar R, Shah B. The study of patient henry Molaison and what it taught us over past 50 years: Contributions to neuroscience. *J Ment Health Hum Behav*. 2014;19(2):91.
3. Berkley KJ. From psychophysics to the clinic? *Pain Forum*. Aralık 1995;4(4):225-7.
4. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011. 1091 s.
5. Bulduk Sevda. Duyum ve Algı Psikolojisi. 1. bs. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2014. 292 s.
6. Forss N, Salmelin R, Hari R. Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. Kasım 1994;92(6):510-7.
7. Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science*. 09 Haziran 2000;288(5472):1769-72.
8. Güdücü ağdaş. BASİT DOKUNSA L OLAY İLİŞKİLİ POTANSİYELLER VE BEYİNDE OLUŞAN SALINIMSAL YANITLAR. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.
9. E. Bruce Goldstein. encyclopedia of perceptiopl. SAGE Publication; 2010.
10. Manzano GM, Giuliano LMP, Nbrega JAM. A brief historical note on the classification of nerve fibers. *Arq Neuropsiquiatr*. Mart 2008;66(1):117-9.
11. Zilles K. Brodmann: a pioneer of human brain mapping—his impact on concepts of cortical organization. *Brain*. 01 Kasım 2018;141(11):3262-78.
12. Raichle ME. A brief history of human brain mapping. *Trends Neurosci*. Şubat 2009;32(2):118-26.
13. Purves D, editr. Neuroscience. 3rd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Publishers; 2004. 1 s.
14. Stilla R, Sathian K. Selective visuo-haptic processing of shape and texture. *Hum Brain Mapp*. Ekim 2008;29(10):1123-38.
15. Ridley RM, Ettlinger G. Further evidence of impaired tactile learning after removals of the second somatic sensory projection cortex (SII) in the monkey. *Exp Brain Res [Internet]*. Nisan 1978 [a.yer 17 Nisan 2019];31(4). Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/BF00239806>

16. Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The Human Parietal Operculum. I. Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions. *Cereb Cortex*. 01 Şubat 2006;16(2):254-67.
17. Schmid S, Wilson DA, Rankin CH. Habituation mechanisms and their importance for cognitive function. *Front Integr Neurosci* [Internet]. 08 Ocak 2015 [a.yer 13 Mayıs 2019];8. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2014.00097/abstract>
18. Pellegrino R, Sinding C, de Wijk RA, Hummel T. Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiol Behav*. Ağustos 2017;177:13-9.
19. Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton DF, Colombo J, vd. Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*. Eylül 2009;92(2):135-8.
20. Bee MA. Habituation and sensitization of aggression in bullfrogs (*Rana catesbeiana*): Testing the dual-process theory of habituation. *J Comp Psychol*. 2001;115(3):307-16.
21. Gagliano M, Abramson CI, Depczynski M. Plants learn and remember: lets get used to it. *Oecologia*. Ocak 2018;186(1):29-31.
22. Kaufman J, Needham A. Objective spatial coding by 6.5-month-old infants in a visual dishabituation task. *Dev Sci*. Kasım 1999;2(4):432-41.
23. Klingner CM, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. Excitatory and inhibitory mechanisms underlying somatosensory habituation: Somatosensory Habituation. *Hum Brain Mapp*. Ocak 2014;35(1):152-60.
24. Thompson RF. Habituation: A history. *Neurobiol Learn Mem*. Eylül 2009;92(2):127-34.
25. Klingner CM, Nenadic I, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. Habituation within the somatosensory processing hierarchy. *Behav Brain Res*. Aralık 2011;225(2):432-6.
26. Grondin S. Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Atten Percept Psychophys*. Nisan 2010;72(3):561-82.
27. Block RA, Gruber RP. Time perception, attention, and memory: A selective review. *Acta Psychol (Amst)*. Haziran 2014;149:129-33.
28. Bruno P. Comment on "Space-Time Crystals of Trapped Ions". *Phys Rev Lett* [Internet]. 10 Temmuz 2013 [a.yer 13 Mayıs 2019];111(2). Erişim adresi: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.111.029301>
29. Droit-Volet S, Meck WH, Penney TB. Sensory modality and time perception in children and adults. *Behav Processes*. Şubat 2007;74(2):244-50.

30. Penney TB. Electrophysiological correlates of interval timing in the Stop-Reaction-Time task. *Cogn Brain Res*. Ekim 2004;21(2):234-49.
31. Coull JT, Cheng R-K, Meck WH. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology*. Ocak 2011;36(1):3-25.
32. McDiarmid TA, Bernardos AC, Rankin CH. Habituation is altered in neuropsychiatric disorders—A comprehensive review with recommendations for experimental design and analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. Eylül 2017;80:286-305.
33. Caton R. The Electric Currents of the Brain. *Am J EEG Technol*. Mart 1970;10(1):12-4.
34. Acharya UR, Oh SL, Hagiwara Y, Tan JH, Adeli H. Deep convolutional neural network for the automated detection and diagnosis of seizure using EEG signals. *Comput Biol Med*. Eylül 2018;100:270-8.
35. Başar E, Schmiedt-Fehr C, Mathes B, Femir B, Emek-Savaş DD, Tülay E, vd. What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer's disease, and bipolar disorder. *Int J Psychophysiol*. Mayıs 2016;103:135-48.
36. Brunovsky M, Matousek M, Edman A, Cervena K, Krajca V. Objective Assessment of the Degree of Dementia by Means of EEG. *Neuropsychobiology*. 2003;48(1):19-26.
37. Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A. Diagnosis of Alzheimer's Disease from EEG Signals: Where Are We Standing? :20.
38. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 03 Nisan 2015;15(4):425-44.
39. Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, De Vico Fallani F, Blinowska K, Verrienti G, vd. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease. İçinde: *Supplements to Clinical Neurophysiology* [Internet]. Elsevier; 2013 [a.yer 10 Nisan 2019]. s. 223-36. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702053078000156>
40. Ozgoren M, Bayazit O, Kocaaslan S, Gokmen N, Oniz A. Brain function assessment in different conscious states. *Nonlinear Biomed Phys* [Internet]. Haziran 2010 [a.yer 13 Mayıs 2019];4(S1). Erişim adresi: <https://nonlinearbiomedphys.biomedcentral.com/articles/10.1186/1753-4631-4-S1-S6>
41. Kirschstein T, Köhling R. What is the Source of the EEG? *Clin EEG Neurosci*. Temmuz 2009;40(3):146-9.
42. Olejniczak P. Neurophysiologic Basis of EEG: *J Clin Neurophysiol*. Haziran 2006;23(3):186-9.

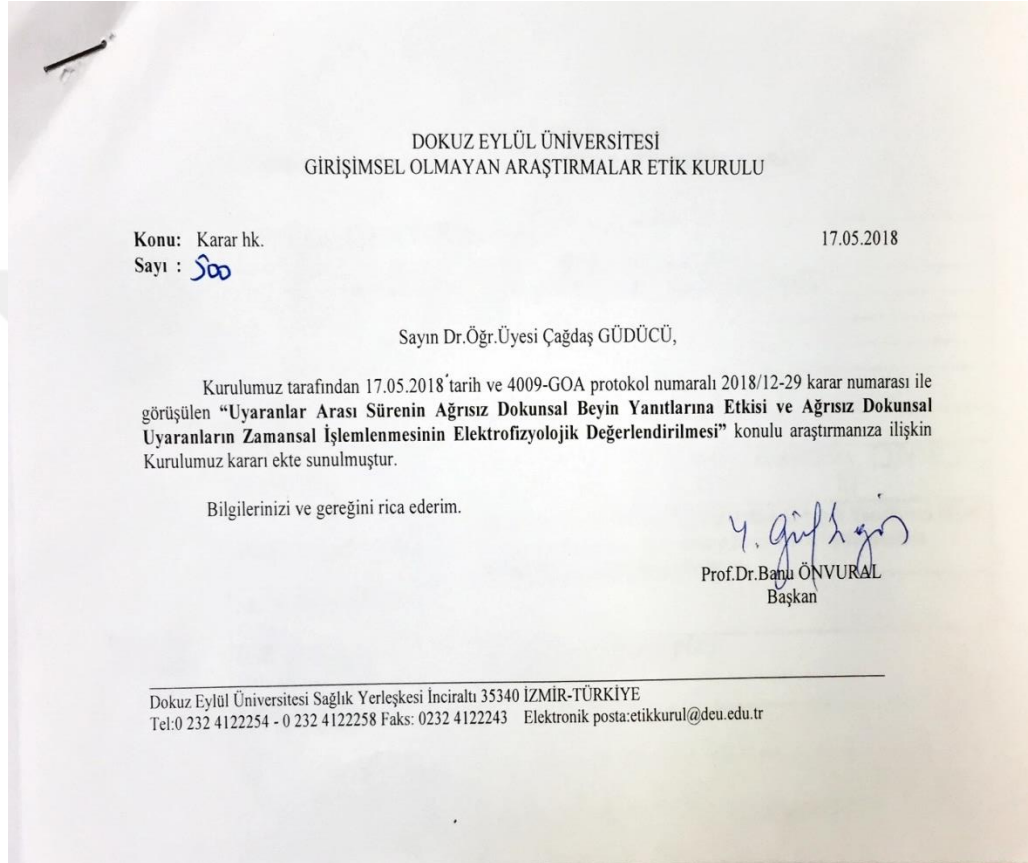
43. Güntekin B, Başar E. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol.* Mayıs 2016;103:43-52.
44. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev.* Ocak 2012;36(1):677-95.
45. Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. Aleman A, editör. *PLoS ONE.* 01 Kasım 2010;5(11):e13766.
46. Colgin LL. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annu Rev Neurosci.* 08 Temmuz 2013;36(1):295-312.
47. Demiralp T, Başar-Eroglu C, Rahn E, Başar E. Event-related theta rhythms in cat hippocampus and prefrontal cortex during an omitted stimulus paradigm. *Int J Psychophysiol.* Ekim 1994;18(1):35-48.
48. Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *Int J Psychophysiol.* Aralık 2001;43(1):41-58.
49. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol.* Nisan 2010;20(2):156-65.
50. Ramón F, Hernández OH, Bullock TH. Event-related potentials in an invertebrate. :10.
51. Bullock TH, Karamürsel S, Achimowicz JZ, McClune MC, Başar-Eroglu C. Dynamic properties of human visual evoked and omitted stimulus potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Temmuz 1994;91(1):42-53.
52. Hernández OH, Hernández-Sánchez KM. Omitted Stimulus Potential depends on the sensory modality. *Acta Neurobiol Exp.* 2017;8.
53. Karamürsel S, Bullock TH. Dynamics of event-related potentials to trains of light and dark flashes: Responses to missing and extra stimuli in elasmobranch fish. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Haziran 1994;90(6):461-71.
54. Prechtl JC, Bullock TH. Event-related potentials to omitted visual stimuli in a reptile. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Temmuz 1994;91(1):54-66.
55. Öner İV, Yeşilyurt MK, Yılmaz EÇ. WAVELET ANALİZ TEKNİĞİ VE UYGULAMA ALANLARI. *Ordu Üniversitesi Bilim Ve Teknol Derg.* 30 Haziran 2017;7(1):42-56.
56. Güdücü C, Olcay BO, Schäfer L, Aziz M, Schriever VA, Özgören M, vd. Separating normosmic and anosmic patients based on entropy evaluation of olfactory event-related potentials. *Brain Res.* Nisan 2019;1708:78-83.
57. Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S, Oniz A. Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics. *Comput Biol Med.* Ekim 2009;39(10):879-88.

58. Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*. Şubat 2007;34(4):1600-11.
59. Angel RW, Quick WM, Curtis Boylls C, Weinrich M, Rodnitzky RL. Decrement of somatosensory evoked potentials during repetitive stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Nisan 1985;60(4):335-42.
60. Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system: *Pain*. Eylül 2007;131(1):21-30.
61. Uglem M, Omland PM, Stjern M, Gravdahl GB, Sand T. Habituation of laser-evoked potentials by migraine phase: a blinded longitudinal study. *J Headache Pain* [Internet]. Aralık 2017 [a.yer 13 Mayıs 2019];18(1). Erişim adresi: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-017-0810-6>
62. Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, Musso F, Schlemper V, Wittsack HJ, vd. Brain activation patterns underlying fast habituation to painful laser stimuli. *Int J Psychophysiol*. Ocak 2010;75(1):16-24.
63. Nangini C, Ross B, Tam F, Graham SJ. Magnetoencephalographic study of vibrotactile evoked transient and steady-state responses in human somatosensory cortex. *NeuroImage*. Ekim 2006;33(1):252-62.
64. Kida T, Nishihira Y, Wasaka T, Nakata H, Sakamoto M. Differential modulation of temporal and frontal components of the somatosensory N140 and the effect of interstimulus interval in a selective attention task. *Cogn Brain Res*. Mart 2004;19(1):33-9.
65. Tomberg C, Desmedt JE, Ozaki I, Nguyen TH, Chalklin V. Mapping somatosensory evoked potentials to finger stimulation at intervals of 450 to 4000 msec and the issue of habituation when assessing early cognitive components I. :12.
66. Raji T. Tuukka, Nuutti V. Vartiainen, Veikko Jousmäki, Riitta Hari. Effects of Interstimulus Interval on Cortical Responses to Painful Laser Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1(20):73-9.
67. Jacobson RC, Chapman CR, Gerlach R. STIMULUS INTENSITY AND INTER-STIMULUS INTERVAL EFFECTS ON PAIN-RELATED CEREBRAL POTENTIALS. :12.
68. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Is Lack of Habituation of Evoked Potential a Biological Marker of Migraine?: *Clin J Pain*. Ağustos 2014;30(8):724-9.
69. Hashimoto I. Somatosensory evoked potentials elicited by air-puff stimuli generated by a new high-speed air control system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Eylül 1987;67(3):231-7.

70. Huttunen J. Magnetic cortical responses evoked by tactile stimulation of the middle finger in man. *Pflügers Arch Eur J Physiol*. Ağustos 1986;407(2):129-33.
71. Miyaji H, Hironaga N, Umezaki T, Hagiwara K, Shigeto H, Sawatsubashi M, vd. Neuromagnetic detection of the laryngeal area: Sensory-evoked fields to air-puff stimulation. *NeuroImage*. Mart 2014;88:162-9.
72. Yoshida K, Maezawa H, Nagamine T, Fukuyama H, Murakami K, Iizuka T. Somatosensory evoked magnetic fields to air-puff stimulation on the soft palate. *Neurosci Res*. Haziran 2006;55(2):116-22.
73. Benedei F. SENSORY AND MOTOR FUNCTIONS OF THE HAND. :2.
74. Starr A, Mckeon B, Use NS, Burke D. CEREBRAL POTENTIALS EVOKED BY MUSCLE STRETCH IN MAN. *Brain*. 1981;104(1):149-66.
75. İzoğlu-Alkaç Ü, Karamürsel S, Demiralp T, Devrim M. Dynamic Properties of the Responses to fast Omitted Stimulus Potential Paradigm in Human. *Int J Neurosci*. Ocak 1996;88(3-4):159-74.
76. Busse L, Woldorff MG. The ERP omitted stimulus response to “no-stim” events and its implications for fast-rate event-related fMRI designs. *NeuroImage*. Nisan 2003;18(4):856-64.
77. Hernández OH, Hernández-Sánchez KM. Omitted Stimulus Potential depends on the sensory modality. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)*. 2017;77(4):297-304.

8. EKLER

Ek1: Etik Kurul



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4009-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☒ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uyaranlar Arası Sürenin Ağrısız Dokunsal Beyin Yanıtlarına Etkisi ve Ağrısız Dokunsal Uyaranların Zamansal İşlenmesinin Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Dr.Öğr.Üyesi Çağdaş GÜDÜCÜ Biyofizik A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/12-29	Tarih:17.05.2018
	Dr.Öğr.Üyesi Çağdaş GÜDÜCÜ'nün sorumlusu olduğu "Uyaranlar Arası Sürenin Ağrısız Dokunsal Beyin Yanıtlarına Etkisi ve Ağrısız Dokunsal Uyaranların Zamansal İşlenmesinin Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi	
	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	Ayrıldı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	Ayrıldı

Ek 2: Özgeçmiş



GÜLİZ AKIN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	15455412872
Doğum Tarihi	14/08/1993
İletişim Adresi	Dokuz Eylül University, Faculty Of Medicine, Department Of Biophysics
Telefon	(505) 890 67 09
E-posta	gulizakinn@gmail.com
Web Adresi	

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

G. AKIN & Ç. GÜDÜCÜ, Inter-stimulus Interval Effect On Tactile Habituation: An Electrophysiological Approach, Dicle Medical Journal, 2019, 1308-9889, 2, 40, -.

Bildiriler

G. AKIN, G. AKIN, A. ÖNİZ & Ç. GÜDÜCÜ, Is There Any Effect Of Different Isı On Tactile Habituation? Preliminary Eeg Results, Poster Sunumu, 6th The International Symposium On Brain And Cognitive Science (isbcs), 27 Nisan 2019, 27 Nisan 2019.



Original Article / Özgün Araştırma

Inter-stimulus Interval Effect on Tactile Habituation: An Electrophysiological Approach

Güliz Akın¹, Çağdaş Güdücü²

¹ Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, 35340, Balçova, Izmir, Turkey ORCID: 0000-0002-9612-6577

² Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, 35340, Balçova, Izmir, Turkey ORCID: 0000-0002-7735-4048

Received: 31.12.2018; Revised: 21.03.2019; Accepted: 26.03.2019

Abstract

Objective: The current study aims to investigate different inter-stimulus interval effect on habituation process by using non-painful tactile stimuli.

Methods: Twelve right-handed healthy volunteers (6 female; mean age: 22.9 ± 1.93 years) participated to the study. The electroencephalography (EEG) was recorded from 64 channels. Non-painful tactile stimuli (~ 140 kPa) were delivered to the right index finger via using a pneumatic stimulator. Somatosensory evoked potentials (SEP) paradigm was used in all session. Inter-stimulus interval (ISI) was selected as 2s, 4s, and 8s and applied in separate sessions (as ISI₂, ISI₄ and ISI₈).

Results: Peak-to-peak maximum amplitudes of N2, P3 and N4 components were measured for three different ISI and for three different electrode sites (Fz, Cz, Pz). The 3x3 repeated measures ANOVA test was employed for statistical analysis. According to the analysis, a significant inter-stimulus interval (ISI) effect was found on both PPmax_{N2P3} and PPmax_{P3N4} ($p=0.004$ and $p=0.001$ respectively). The amplitudes of ISI₈ session in all electrode sites higher than ISI₂ session for both PPmax_{N2P3} ($p=0.024$) and PPmax_{P3N4} ($p=0.012$). Also, ISI₄ session has higher amplitudes than ISI₂ session ($p=0.05$) for the PPmax_{P3N4}.

Conclusion: This study revealed that the late components of SEPs are affected by the ISI change. The amplitudes of SEP components are increased as ISI increased.

Keyword: Non-painful tactile stimuli, habituation, inter-stimulus interval, electroencephalography.

DOI: 10.5798/dicletip.574931

Yazışma Adresi / Correspondence: Çağdaş Güdücü, Dokuz Eylül University, Department of Biophysics, 35340, Balçova, Izmir, Turkey
e-mail: cagdas.guducu@deu.edu.tr

Uyaranlar Arası Sürenin AĞrısız Dokunsal Uyaran Yanıtlarına Etkisi: Elektrofizyolojik Yaklaşım

z

Amaç: Bu çalışma farklı uyaranlar arası sürenin ağrısız dokunsal uyaranlar üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmaya sağ elini kullanan 12 gönüllü (6 kadın; yaş ortalaması: $22,9 \pm 1,93$ yıl) katılmıştır. Katılımcıların sağ el işaret parmağı pulpasına ağrısız dokunsal uyaran (~140 kPa) pnömatik uyarıcı nitesi aracılığı ile uygulanmıştır. Katılımcılara tüm oturumlarda dokunsal uyarılma potansiyeli paradigması (Somatosensory evoked potentials-SEP) uygulanmış ve oturum süresince elektroensefalografi (EEG) kayıtları alınmıştır. Uyaranlar arası süre 2s, 4s ve 8s olarak seçilmiş ve ayrı oturumlar (ISI₂, ISI₄ ve ISI₈) şeklinde katılımcılara uygulanmıştır.

Bulgular: AĞrısız dokunsal uyarana karşı oluşan yanıtların koldan kola en yüksek genlik lmleri N2, P3 ve N4 bileşenleri için üç farklı uyaranlar arası sürede ve üç farklı elektrot bölgesinde (Fz, Cz ve Pz) yapılmıştır. Her üç elektrot bölgesi için de en büyük genlikler ISI₈ oturumunda gözlenmiştir. Tekrarlı ANOVA testi sonuçlarına göre PPmaxN2P3 ve PPmaxP3N4 için anlamlı bir uyaranlar arası süre etkisi bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,001$). İili karşılaştırmalar sonucunda, ISI₈ oturumundaki PPmaxN2P3 ve PPmaxP3N4 için oluşan genliklerin ISI₂ oturumundaki genliklerden anlamlı olarak büyük olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0,024$; $p=0,012$). Ayrıca ISI₄ oturumunda oluşan PPmaxP3N4 genlikleri ISI₂ oturumundaki genliklerden anlamlı olarak büyüktür ($p=0,05$).

Sonuç: Bu çalışma, ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarındaki geç bileşenlerin uyaranlar arası süre değişiminden etkilendiğini ortaya koymuştur. Uyaranlar arası süre arttıkça uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının genliklerinde artış gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: AĞrısız dokunsal uyaran, uyum, uyaranlar arası sre, elektroensefalografi

INTRODUCTION

The phenomenon of habituation has been observed during the process of repetitive stimuli within a wide range of organisms from amoeba to highly organized organisms such as amphibians, reptiles, birds, humans and some plants¹. This process basically prevents cortical areas from the irrelevant information and this way organism can save time and energy to distinguish the relevant sensory inputs from the multisensory world². The studies generally focused to the habituation mechanisms of human auditory and visual systems. Despite the importance, especially during the perception of the outside world from the early stage of life-span³ include variety in sensation such as pressure, pain, temperature and muscle sense, habituation mechanisms of human somatosensory system was studied in a relatively few number of studies. Generally, somatosensory perception and the possible habituation mechanisms are investigated by

using the painful or mechanical (electrical, laser, heat, vibration and rotation) stimuli in the literature⁴⁻⁸.

Nowadays, with the development of the technology, the haptic feedback became a very important topic in scientific research including the invasive surgery, electromechanical graphics and haptics added to mobile phones and large-scale displays. Beyond the haptic feedback, the basic habituation mechanisms of the tactile or touch stimuli became to an important topic for the researchers⁹. It is known that the cortical responses to tactile (non-painful) and nociceptive (painful) processing have different temporal and spatial activation patterns¹⁰⁻¹². But the habituation mechanisms of tactile stimulation are not clear yet in regard to electrophysiology. Inter-stimulus interval manipulation is one of the valid methods to investigate the habituation on somatosensory perception in healthy individuals and patients¹³. In these studies, the

pain habituation has been studied well but the effects of inter-stimulus interval on habituation by using touch stimulus have not been investigated until now.

In this context, the current study aimed to investigate the effect of different inter-stimulus interval on the habituation process by using non-painful tactile stimulation.

METHODS

Twelve right-handed healthy volunteers (6 female; mean age: 22.9 ± 1.93 years) participated to the study. The handedness was evaluated by a Turkish version of the Edinburgh Handedness Inventory. None of the participants have any self-reported neurological, psychological or chronic diseases. The local ethical committee of the university approved the study (EK2018/12-29) and all of the participants signed the informed consent before the attendance to the study.

Brain responses recorded via 64 channel electroencephalography (EEG, Neuroscan 4.2, Synamps, USA) while participants were seated in a comfortable chair in a room with an electromagnetic shield and sound isolation. Embedded Microcontroller Stimulation Unit (EMISU)¹⁴ and additional equipment such as video recording system and analysis computer were used during the recordings.

For the EEG recordings a specific 64 channel cap (Quik Caps, Compumedics, USA) was used and were placed according to the international 10-10 electrode positions system¹⁵. For the references, earlobes were linked $[(A1+A2)/2]$ with Ag/AgCl electrodes. Additionally, Ag/AgCl electrodes were placed to the outer canthus of the left and right eyes for the electrooculography (EOG) recordings to monitor the eye movements. Both the reference and EOG electrodes were filled with the EEG paste (EEG Paste-z401CE, Japan), while the cap electrodes were filled with the EEG gel (Neurogel-Genova/Italy) to reduce the

impedance. All impedance values were kept under the 10 k Ω .

Non-painful tactile stimulations were delivered via a pneumatic stimulation unit (Somatosensory Stimulus Generator 4-D Neuroimaging, USA) and was applied to the index finger pulp of the right hand via clips which have moving membrane under the constant air pressure (Figure 1). The air pressure for the stimulus was set at ~140 kPa. The time of the delivered stimulus to the subject was marked to the EEG for the offline analysis.

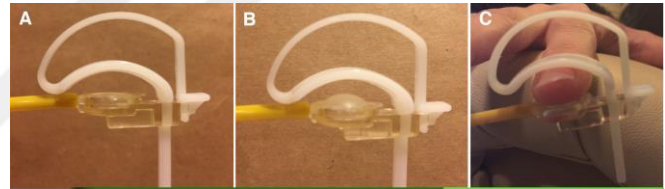


Figure 1: Non-painful tactile stimulus delivered via clips which has been demonstrated in the figure. (A) is the membrane without stimulus, (B) with stimulus in the clips and (C) while the finger is placed.

Participants came to the laboratory in two different days. In the first day, the environment of the EEG room and the experimental protocol were introduced to the participants. In the second day, all participants filled the forms (incl. informed consent and personal information form) and scales (incl. Edinburgh Handedness Test, Epworth Sleepiness Scale, The State Trait Anxiety Inventory-STAI-TX1) and they attended to the whole experimental procedure. Somatosensory evoked potential (SEP) paradigm was used in all recordings. Inter-stimulus interval (ISI) was selected as 2s, 4s, and 8s and applied as separate sessions with a randomized order for each participant. The stimuli were presented as 40 times in each session and total stimulus duration 200 ms. Therefore, all participants received a total of 120 stimuli. Additionally, there was approximately 5 minutes resting period

between the sessions. During the recordings, the subjects were instructed to keep their eyes at a fixation point located on the computer screen and ignore the stimuli.

For the sake of simplicity, three electrodes (Fz, Cz, and Pz) were analyzed primarily. Off-line analysis was conducted to reveal the brain responses to the non-painful tactile stimuli. The off-line analysis procedure contains cutting epochs, baseline correction, artefact rejection, filtering and averaging. As a first step, eye blinks and eye movements were extracted from the continuous EEG by using a tool, based on Independent Component Analysis, on the Scan 4.5 software (Neuroscan Inc., USA). Then, the epochs were created by cutting the continuous data from -1000ms (pre-stimulus) to 1000ms (post-stimulus). The epochs, which contained greater than $\pm 50 \mu\text{V}$ amplitudes were also rejected. Then, remaining epochs were corrected to the baseline by using pre-stimulus interval and filtered with a 0.5 – 48 Hz band-pass filter (12 dB/octave gain and zero phase shift). In the last step of the analysis, the individual average files were created and they were used for the peak to peak maximum (PPmax) amplitude measurements. In the literature, there are many different notations for the SEP components. In this study we demonstrate the peaks N200 as N2, P300 as P3 and N400 as N4. Therefore, the PPmax_{N2P3} and PPmax_{P3N4} calculated by subtracting the amplitude of N2 from the amplitude of P3 and N4 from P3 respectively (See Figure 2).

Statistical Analysis

SPSS software (v24, IBM, USA) was employed for the statistical analysis. A two-way 3x3 repeated measures ANOVA (rm-ANOVA) was applied for the statistical evaluation. The peak-to-peak maximum amplitudes were measured for three different inter-stimulus intervals (2s, 4s, and 8s) in three different electrode locations (Fz, Cz and Pz). ISI and electrode

positions were analyzed as within subject factors. In all cases, the sphericity was maintained. Significance level was selected as 0.05 for all comparisons. Additionally, Bonferroni correction was applied to the pairwise comparisons.

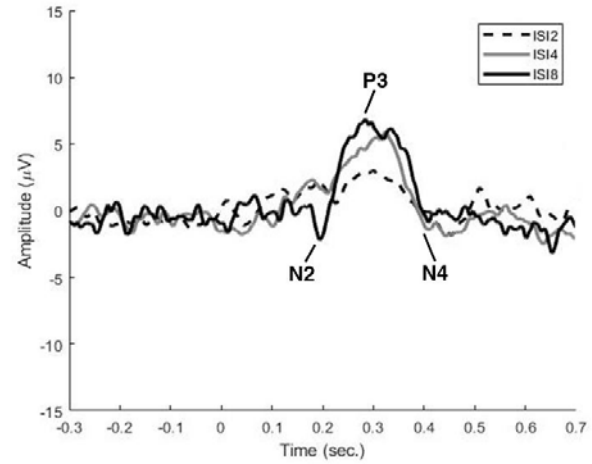


Figure 2: Grand averages of Somatosensory Evoked Potentials (SEP) are demonstrated in Cz electrode for three inter-stimulus interval sessions (2s, 4s, and 8s). The horizontal axis denotes times in seconds, while the vertical axis denotes amplitudes of responses to non-painful tactile stimuli in microvolts (μV). Time zero "0" represents the stimulation time. Peak to peak amplitude measurements were done according to the N2, P3 and N4 components.

RESULTS

PPmax_{N2P3} and PPmax_{P3N4} amplitudes were measured for all participants in three different electrodes and three different ISI sessions. According to the rm-ANOVA, a significant inter-stimulus interval (ISI) effect was found on both PPmax_{N2P3} $F(2,22)=7.17$; $\eta^2=.395$; $p=0.004$ and PPmax_{P3N4} $F(2,22)=8.93$; $\eta^2=.448$; $p=0.001$. To reveal the significant differences between the ISI's, pairwise comparisons were employed. According to these comparisons, ISI₈ session has significantly higher amplitudes than ISI₂ session ($p=0.024$), and the amplitudes of ISI₄ session is higher than the ISI₂ sessions' ($p=0.05$) in all electrode areas for the measurements of PPmax_{N2P3}. For the measurements of PPmax_{P3N4}, pairwise

comparisons indicated that ISI₈ session has significantly higher amplitudes than ISI₂ session ($p=0.012$). ISI₈ session has the highest amplitudes for all electrode sites (Fz, Cz and Pz) in both measurements of for PPmax_{N2P3} and PPmax_{P3N4} (Figure 3). An increase in amplitudes to non-painful tactile stimuli was observed with the increase of the inter-stimulus interval for both PPmax_{N2P3} and PPmax_{P3N4} (Figure 2). Despite the significant amplitude differences, there were no significant effects of electrodes and ISI / electrode interaction in regard to rm-ANOVA results.

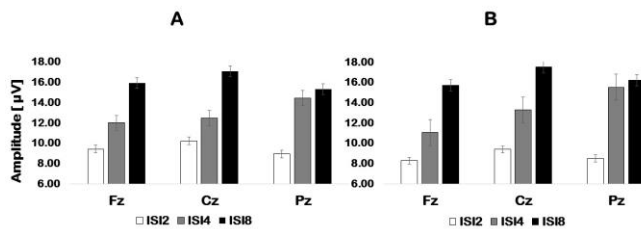


Figure 3: The mean amplitudes of PPmax_{N2P3} (A) and PPmax_{P3N4} (B) were demonstrated for three inter-stimulus interval (2s, 4s and 8s) sessions in three electrode areas (Fz, Cz, Pz). White bars represent the ISI₂ session, gray bars represent the ISI₄ and black bars represent the ISI₈ session.

DISCUSSION

The current study aimed to reveal the habituation process on somatosensory system by investigating the brain responses to the non-painful tactile stimuli with different inter-stimulus intervals (ISI) 2s, 4s, and 8s. Accordingly, the present study revealed that as ISI prolonged the amplitudes increased. In the literature, studies revealed an increase in amplitudes as the ISI increased by using the painful^{5,8,16,17}, vibration⁶ or mechanical (rotation of the hand) stimuli⁴. These stimuli were generally applied to the hand, wrist, arm or leg. In the present study, non-painful tactile stimuli applied to the fingertip. When the stimulus type is considered, electrical stimuli

can be evaluated as unnatural. Tactile stimulus is simple and more relevant to the daily life sensory transmission and might be comfortable for the participant compared to the electrical stimuli. Despite the similar neural pathways are involved to the signal transduction, from receptors to the brain, the context of the electrical and tactile stimulus can be evaluated very differently in regard to perception.

In the real world, we are trying to detect the change of the stimulus parameters during the perception. During these processes the hands provides complex interaction with the environment and behave like a sensory detector¹⁸. People are touching and describing the objects via their fingers neither their elbows nor the wrists¹⁹. Hence, the stimulation from the elbow, wrist or arm can be evaluated as artificial stimuli, while the stimulus used in the current study was evaluated as a simple touch which was defined as “baby touch” by most of the participants. Non-painful tactile stimulus delivered to limited area of the fingertip. Thus, stimulation of more than one nerve fiber and muscle group was avoided.

In the literature, somatosensory evoked potentials (SEP's) and somatosensory evoked fields (SEF's) were used to investigate habituation process due to the nature of experimental design which contains repetitive stimulations. In one of the oldest studies about the habituation process, mechanical stimuli (rotational) was delivered to the wrist with the different ISIs (0.5s, 1s, 2s, 4s, 8s, and 16s), and as a result, larger ISIs associated with the increased amplitudes⁴.

In another study, possible habituation process was investigated via the painful laser stimuli with different inter-stimulus intervals including 0.5, 1, 2, 4, 8, and 16 seconds. According to the peak-to-peak maximum amplitude measurements, they revealed a significant increase in the amplitudes from the ISI-1s session to ISI-2s session and also from ISI-2s

session to ISI-4s session. Also, there was a general increase in amplitudes with longer ISIs but these increments were not significant²⁰. The studies in which electrical and vibrotactile stimuli were applied to the finger, amplitude increased as ISI increased²¹. The study which performed by Tomberg et al. showed that the N30 component amplitude increased as ISI increased. But there were no significant peak differences (N20, P27, N60, P100 and P200) in long ISIs (1400, 2500 and 4000 ms). These studies tried to evaluate the very early and early components of SEP's or SEF's to reveal the habituation process on somatosensory system. In addition to the literature, the present study evaluated the relatively late components of SEP's including the N200, P300 and N400. Current study revealed an amplitude increase when the ISI's (2s, 4s and 8s) are increased. This finding is in line with the previous findings in regard to studies investigated the SEP's and SEF's. In the present study significant increase of the amplitudes were measured between the ISI₂ and ISI₈ session.

These findings might be explained by the different type of stimulus. Moreover, very early and early components might be the affected peaks due to the electrical or vibration stimulation, while the late components (N2, P3 and N4) might be the affected peaks due to the non-painful tactile stimuli. Indirectly, it is possible to speculate that the habituation can be observed in the late components of SEP's during the perception of tactile stimuli.

Additionally, there were no significant increase after 4000 ms of ISI in the literature^{20, 21}. But current study showed a significant increase in the 8000 ms of ISI in comparison with the 2000ms. In our preliminary study we also spotted a 66% increase of amplitudes in ISI₁₆ compared with the ISI₂. Therefore, we conclude that the significant differences can be observed when the differences between the ISIs were at least four times bigger than each other. To

clarify these theories, further studies needed in terms of different ISI's setup.

Conflicts of interest: The authors have no conflict of interests to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Klingner CM, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. Excitatory and inhibitory mechanisms underlying somatosensory habituation: Somatosensory Habituation. *Hum Brain Mapp.* 2014; 35: 152-60.
2. Klingner CM, Nenadic I, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. Habituation within the somatosensory processing hierarchy. *Behav Brain Res.* 2011; 225: 432-6.
3. Gallace A, Spence C. The science of interpersonal touch: An overview. *Neurosci Biobehav R.* 2010; 34: 246-59.
4. Angel RW, Quick WM, Curtis Boylls C, Weinrich M, Rodnitzky RL. Decrement of somatosensory evoked potentials during repetitive stimulation. *Electroen Clin Neuro.* 1985; 60: 335-42.
5. Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C. A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system: *Pain.* 2007; 131: 21-30.
6. Nangini C, Ross B, Tam F, Graham SJ. Magnetoencephalographic study of vibrotactile evoked transient and steady-state responses in human somatosensory cortex. *NeuroImage.* 2006; 33: 252-62.
7. Robert Dowman. Interstimulus Interval Has No Effect on a Mid-Latency Scalp Potential Generated by Innocuous-Related Activity in the Primary Somatosensory Cortex. *Brain Topogr.* 1997; 10: 145-54.
8. Uglem M, Omland PM, Stjern M, Gravidahl GB, Sand T. Habituation of laser-evoked potentials by migraine phase: a blinded longitudinal study. *J Headache Pain.* 2017; 18: 100.
9. Lehser C, Wagner E, Strauss DJ. Somatosensory Evoked Responses Elicited by Haptic Sensations in Midair. *IEEE T Neur Sys Reh.* 2018; 26: 2070-7.
10. Forss N, Salmelin R, Hari R. Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. *Electroen Clin Neuro.* 1994; 92: 510-7.
11. Ploner M, Pollok B, Schnitzler A. Pain Facilitates Tactile Processing in Human Somatosensory Cortices. *J Neurophysiol.* 2004; 92: 1825-9.
12. Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science.* 2000; 288(5472): 1769-72.

13. McDiarmid TA, Bernardos AC, Rankin CH. Habituation is altered in neuropsychiatric disorders—A comprehensive review with recommendations for experimental design and analysis. *Neurosci Biobehav R*. 2017; 80: 286-305.
14. Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S, Oniz A. Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics. *Comput Biol Med*. 2009; 39: 879-88.
15. Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*. 2007; 34: 1600-11.
16. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Is Lack of Habituation of Evoked Potential a Biological Marker of Migraine? *Clin J Pain*. 2014; 30: 724-9.
17. Wikstrom H, Huttunen J, Korvenoja A. Effects of interstimulus interval on sensory evoked magnetic fields (SEFs) a hypothesis concerning SEF generation at the primary sensorimotor. *Electroen Clin Neuro*. 1996; 100: 479-87.
18. Benedetti F. Sensory and Motor Functions of the Hand. In: Watt WC, editor. *Writing Systems and Cognition: Perspectives from Psychology, Physiology, Linguistics, and Semiotics*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1994: 347-73.
19. Hayward V. A Brief Overview of the Human Somatosensory System. In: Papetti S, Saitis C, editors. *Musical Haptics*. Springer International Publishing; 2018: 29-48.
20. Raji TT, Vartiainen NV, Jousmäki V, Hari R. Effects of Interstimulus Interval on Cortical Responses to Painful Laser Stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2003; 1: 73-9.
21. Tomberg C, Desmedt JE, Ozaki I, Nguyen TH, Chalklin V. Mapping somatosensory evoked potentials to finger stimulation at intervals of 450 to 4000 msec and the issue of habituation when assessing early cognitive components. *Electroen Clin Neuro*. 1989; 74: 347-58.