

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA DENEYSEL MONOKÜLER DEPRİVASYON  
AMBLİYOPİSİ MODELİNDE, İNTRAPERİTONEAL OLARAK  
UYGULANAN ROLİPRAMİN GÖRME, UZAYSAL VE GÖRSEL  
BELLEK ÜZERİNDEKİ DAVRANIŞSAL VE VİZÜEL  
KORTİKAL PLASTİSİTE ÜZERİNDEKİ BİYOKİMYASAL  
ETKİSİ**

**Dr. Onur Sinan ÇELİK**

**Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

2015

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA DENEYSEL MONOKÜLER DEPRİVASYON AMBLİYOPİSİ  
MODELİNDE, İNTRAPERİTONEAL OLARAK UYGULANAN ROLİPRAMİN  
GÖRME, UZAYSAL VE GÖRSEL BELLEK ÜZERİNDEKİ DAVRANIŞSAL VE  
VİZÜEL KORTİKAL PLASTİSİTE ÜZERİNDEKİ BİYOKİMYASAL ETKİSİ**

**Dr. Onur Sinan ÇELİK**

**Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Özgül ALTINTAŞ**

**Yardımcı Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Oğuz MUTLU**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Nursen YÜKSEL**

**Etik Kurul Onayı İlk 11/6- 2015 tarihli KOÜ/HADYEK – 5/6- 2015**

## ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi kurucularından, kendisini tanımayı ve kendisiyle çalışmayı bir şans olarak gördüğüm, varlığıyla bizlere güven veren ve örnek olan değerli hocamız Prof.Dr. Yusuf Çağlar'a teşekkür ederim.

Bölüm başkanımız, değerli hocamız Prof.Dr.Nurşen Yüksel'e ,bu zorlu eğitime katkılarından dolayı,bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemediği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.Yine eğitime büyük katkıları olan,tez sürecinde en kritik anlarda her türlü fedakarlığı yapan,bu başarıda büyük katkıları olan güzel insan değerli hocam Prof.Dr. Özgül Altıntaş' a teşekkürlerimi sunarım.Zekası,bilgisi,azmi,yeteneği ile asistanlarda hayranlık uyandıran,toplumsal olaylara ilgisiyle de kanımca hekim olmanın birçok gereğini yerine getiren ve her zaman örnek alacağım değerli hocam Doç.Dr. Levent Karabaş'a teşekkürlerimi sunarım. Yine oftalmolojinin farklı alanlarındaki yetenekleriyle her zaman örnek alacağımız, gülyüzlü hocamız Doç.Dr.Berna Özkan'a eğitime olan katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Cerrahi eğitime değerli katkılarından dolayı ablamız, hocamız Yrd.Doç.Dilara Pirhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan değerli hocam, abim Doç.Dr.Oğuz Mutlu'ya teşekkürlerimi sunarım.Yine tezimin tamamlanmasında büyük katkıları olan Yrd.Doç.Dr. Ceyla Eraldemir'e, Dr. Tuğba Kum'a , Doç.Dr. Ayşe Karson'a teşekkürlerimi sunarım.Hayvan laboratuvarının emektar personeline,özellikle Doğan Gündüz'e özverisi ve disiplini nedeniyle teşekkürlerimi sunarım.

Asistan arkadaşlarıma bu zorlu süreçteki sabır,anlayış ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ve en önemlisi ta başından beri yanı başımda olan ,en zor süreçleri atlatmama yardımcı olan ailem,annem,babam ve ablama ve eşim Zeynep Ögel'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## **İçindekiler Dizini**

<b><u>Konu Başlığı</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>İçindekiler dizini</b>	5
<b>Simgeler ve kısaltmalar dizini</b>	7
<b>Şekiller dizini</b>	9
<b>Tablolar dizini</b>	10



## 1. AMAÇ VE KAPSAM

## 2. GENEL BİLGİLER

Sayfa

### 2.1. Ambliyopi

2.1.1. Tanım	12
2.1.2. Prevalans	12
2.1.3. Ambliyopi Kliniği	13
2.1.4. Ambliyopinin Sınıflandırılması	13
2.1.4.1. Strabismik Ambliyopi (Şaşılık Ambliyopisi)	13
2.1.4.2. Anizotropik Ambliyopi	14
2.1.4.3. Ametropik Ambliyopi	14
2.1.4.4. Meridyonel Ambliyopi	15
2.1.4.5. Nistagmusa Bağlı Ambliyopi	15
2.1.4.6. İdiopatik Ambliyopi	15
2.1.4.7. Organik Ambliyopi	15
2.1.4.8. Vizüel Deprivasyon Ambliyopisi	15
2.1.5. Ambliyopi Tanısı	16
2.1.6. Ambliyopide Elektrofizyolojik Testler	17
2.1.6.1. Elektroretinografi (ERG)	17
2.1.6.2. Elektrokülografi (EOG)	17
2.1.6.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP)	17
2.1.7. Ambliyopinin Fizyopatogenezi ve Ambliyopide Görülen Histopatolojik Değişiklikler	18
2.1.8. Ambliyopi Tedavisi	20
2.1.8.1. Kırma Kusurunun Düzeltmesi	21
2.1.8.2. Kapama Tedavisi	21

2.1.8.3. Penalizasyon Yöntemi	21
2.1.8.4. Pleoptik Yöntem	21
2.1.8.5. CAM (CAMbrige stimülator) Yöntemi	22
2.1.8.6. Farmakolojik Ajanlarla Tedavi	22
2.1.8.7. Yeni Tedaviler	22
2.2. Vizüel Korteks	23
2.2.1. Vizüel Korteks Anatomisi ve Histolojisi	23
2.2.2. Vizüel Korteksin Doğum Sonrası Plastisitesi ve Moleküler Mekanizması	23
2.3. Sinaptik Plastisite	32
2.4. Rolipram	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Denekler	35
3.2. Deneysel Monoküler Deprivasyon Modeli	36
3.3. İlaç Uygulanması	37
3.4. Davranış Testleri	37
3.4.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	37
3.4.2. Morris Su Labirenti Testi	38
3.4.3. Yeni Obje Tanıma Testi	41
3.4.4. Lokomotor aktivite ve anksiyete değerlendirilmesi	42
3.5. Dekapitasyon, visüel korteks çıkarılması ve ELİSA testi	43
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR	44
4.1. Sıçanların demografik özellikleri	44
4.2. Grupların yükseltilmiş artı labirent testinde bellek üzerindeki etkileri	44

<b>4.3._Grupların Morris su labirenti testinde görsel işaretlerle ilişkili uzaysal bellek üzerine etkileri</b>	<b>45</b>
<b>4.4._Grupların yeni obje tanıma testinde görsel bellek üzerine etkileri</b>	<b>49</b>
<b>4.5._Grupların lokomasyon ve anksiyete üzerine etkileri</b>	<b>51</b>
<b>4.6. Grupları ELİSA Yöntemiyle CREB ve BDNF Protein Sonuçları</b>	<b>51</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>58</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>60</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>

#### **Simgeler ve Kısaltmalar Dizini**

<b>BDNF</b>	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CREB</b>	: cAMP yanıt element bağlayıcı proteini
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matrix
<b>EOG</b>	: Elektrookülografi
<b>ERG</b>	: Elektoretinografi
<b>Erk</b>	: Ekstraselüler sinyal ile regüle kinaz
<b>FDA</b>	: Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi
<b>GABA</b>	: Gama amino bitürik asit
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
<b>İp</b>	: İntraperitoneal

<b>LGN</b>	: Lateral genikulat nkleus
<b>MAG</b>	: Miyelin ilişkili glikoprotein
<b>MSK</b>	: Mitojen ve stres aktivekinaz
<b>NEP1-40</b>	: Nogo-A inhibitr peptid
<b>NgR</b>	: Nogo reseptr
<b>NMDA</b>	: N metil D aspartat
<b>OMgp</b>	: Oligodendrosit miyelin glikoprotein
<b>PDE</b>	: Fosfodiesteraz
<b>PKA</b>	: cAMP bağımlı protein kinaz
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>PSD</b>	: Postsinaptik dansite
<b>Rho</b>	: GTP bağlayıcı protein
<b>ROCK</b>	: Rhokinaz
<b>TNF</b>	: Tmr nekrozis faktr
<b>VEP</b>	: Grsel uyarılmış potansiyel
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>PSA</b>	: Polisialik asit
<b>PNNs</b>	: Perinral sinir ağı
<b>CamKII</b>	: Kalsiyum –kalmodulin aracılı Kinaz
<b>CSPGs</b>	: Kondroitin-slfat proteoglikanlar
<b>MT</b>	: Orta temporal
<b>Trk B</b>	: Tirozin reseptr kinaz B
<b>HDAC</b>	: Histon deasetilaz
<b>IEGs</b>	: Hızlı erken genler
<b>MGlur</b>	: Metabotropik Glutamat Reseptr
<b>tPA</b>	: Doku-tipi plasminojen aktivatr



<b>NGF</b>	: Nöron büyüme faktörü
<b>A</b>	: Ambliyop grubu
<b>K</b>	: Kontrol grubu
<b>R</b>	: Rolipram
<b>T1</b>	: Yeni obje tanımda eğitim denemesi kısaltması
<b>T2</b>	: Yeni obje tanımda hatırlatma deneme kısaltması
<b>TL1</b>	: Yükseltilmiş artı labirentte 1. gün geçiş süresi
<b>TL2</b>	: Yükseltilmiş artı labirentte 2.gün geçiş süresi
<b>S1</b>	: Morris su labirenti testinde alıştırmaya eğitimi denemesi kısaltması
<b>S2-S3-S4-S5</b>	: Morris su labirenti testinde öğrenme eğitimleri denemesi kısaltması
<b>SH</b>	: Standart Hata

### **Şekiller Dizini**

<b><u>Şekil numarası ve başlığı</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b><u>Şekil 1:</u></b> Primer ve sekonder görsel alanların lokalizasyonu	24
<b><u>Şekil 2:</u></b> Visüel kortikal plastisitenin hücresel ve moleküler mekanizması	26
<b><u>Şekil 3:</u></b> Sinaptik plastisitede ERK/MSK/CREB sinyal yolunun şematik gösterimi.	29
<b><u>Şekil 4:</u></b> Santral sinir sistemi miyelini inhibisyonunun üstesinden gelinmesinde nörotrofinler tarafından aktive edilen intraselüler sinyal yolağının şematik gösterimi	31
<b><u>Şekil 5:</u></b> Rolipramın kimyasal yapısı	33
<b><u>Şekil 6:</u></b> Monoküler deprivasyon ambliyopisi oluşturulması için sağ göz kapaklarının sutürasyonu	36
<b><u>Şekil 7.:</u></b> Yükseltilmiş artı abirent testi deney düzeneği	38

<b><u>Sekil 8:</u></b> Morris Su labirenti deney düzeneği	40
<b><u>Sekil 9:</u></b> Morris Su labirenti deney düzeneğinde etovizyon ile görüntü kaydedilmesi	40
<b><u>Sekil 10:</u></b> Yeni obje tanıma deney düzeneği ve objeler	42
<b><u>Sekil 11:</u></b> Grupların yükseltilmiş artı labirent testinde TL1 ve TL2 değerleri	45
<b><u>Sekil 12:</u></b> Grupların Morris su labirenti testinde kaçış platformunu bulmak için harcadıkları zaman(kaçış latansı)	46
<b><u>Sekil 13:</u></b> Grupların Morris su labirenti testinde boş denemede kaçış platformu kadranında harcadıkları zaman	47
<b><u>Sekil 14:</u></b> Grupların Morris su labirenti testinde boş denemede kaçış platformuna ortalama uzaklıkları	48
<b><u>Sekil 15:</u></b> Grupların Morris su labirenti testinde boş denemede yüzme hızları ortalaması	48
<b><u>Sekil 16:</u></b> Grupların yeni obje tanıma testinde oran indeksleri	50

### **Tablolar Dizini**

<b><u>Tablo numarası ve başlığı</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b><u>Tablo 1:</u></b> Visüel Korteks Plastisitesinde Rol Alan Endojen Moleküller	<b>25</b>
<b><u>Tablo 2:</u></b> Grupların yeni obje tanıma testinde 1. Deneme(T1) ve 2. Deneme(T2)'deki toplam inceleme süreleri ve oran indeksi	<b>50</b>
<b><u>Tablo 3:</u></b> Grupların açık alan testinde toplam yer değiştirme sayısı ve orta alanda harcanan süreleri	<b>51</b>
<b><u>Tablo 4:</u></b> Grupların ELİSA testiyle BDNF ve CREB sonuçları	<b>51</b>

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Ambliyopi, arka görme yolları ya da gözün yapısal anomalilerine doğrudan bağlı olmayan tek taraflı ya da daha az sıklıkla her iki gözde düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde azalmadır. Uygun koşullarda erken teşhis ve tedavi ile düzelebilen bir durumdur. (1, 2) Tarama için en uygun yaş ve metod hakkında ise görüş birliği yoktur. Şaşılık, anizometri, yüksek refraktif hatalar veya uyarı deprivasyonu sonucu oluşabilmektedir. Ambliyopi, kritik dönem olarak adlandırılan ve binoküler tek görme, akomodasyon, fiksasyon ve verjans gibi fizyolojik reflekslerin yerleştiği yaşamın ilk 10 yılında anormal binoküler etkileşim ve şekilli görme deprivasyonu sonucu gelişmektedir. Tüm dünyada ambliyopi insidansı %1-5 olup, 40 yaşın altındaki bireylerde en sık monoküler görme azalması nedenidir. (3-5)

Ambliyopi esasında primer olarak santral görme defektidir, periferik görme alanı genelde normaldir. Klinik araştırmalar ambliyopinin sadece görme keskinliğinde azalma demek olmadığını, sensoriyel ve motor fonksiyon bozukluğunun kompleks bir bütünü olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada ambliyopinin sağlıklı gözde travma nedeniyle körlük riskini arttırdığı bildirilmiştir. (6)

Ambliyopi tedavisini etkileyen önemli noktalar; tedaviye başlama yaşı ve hastanın ilk tanı aldığı dönemdeki görme keskinliğidir. Kapama tedavisi, hala ambliyopi tedavisinde en çok başvurulan yöntemdir. Ancak birçok yayında kapama tedavisine yaş ilerledikçe cevabın azaldığı bildirilmiş olmakla birlikte, (7) ilk dekattan sonra dahi vizüel korteksin plastisite yeteneğini koruduğu gösterilmiştir. (8-11) Ambliyop olmayan gözlerini kaybeden vizüel sistemi matür hastaların ambliyop gözlerinde görme artışı olduğu görülmüştür. Buna dayanarak vizüel sistemi matür olanlarda da vizüel sistem plastisitesinin hala mevcut olabileceği söylenmektedir. (11,12) Çeşitli ilaçlar ve bilgisayar teknolojisi ile beyine görmeyi yeniden öğrettiği düşünülen yeni tedaviler de denenmektedir. Erişkin ve çocukluk dönemi ambliyopi tedavisinde, kapama tedavisi ile beraber veya yerine kullanılacak nörofarmakolojik ajanlarla ilgili günümüzde yeni yeni başlayan çalışmalar umut vaat etmektedir. (8, 9)

Bu çalışmada cAMP (siklik adenozin monofosfat) spesifik bir fosfodiesteraz

enzim inhibitörü (PDE) olan rolipram sıçanda oluşturulan deneysel monoküler deprivasyon ambliyopisi modelinde sistemik olarak uygulanmıştır. Rolipram'ın görme üzerindeki fonksiyonel ve vizüel kortikal plastisite üzerindeki biyokimyasal etkisi araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ambliyopi**

#### **2.1.1. Tanım**

Ambliyopi yunanca amblys (görmeyen) ve opsi (göz) kelimelerinin birleşimiyle türetilmiştir. Kelime anlamı görmeyen göz olmasına rağmen aslında tam körlüğü değil çeşitli derinlikteki bulanık görmeyi ve görme sisteminin birbirinden bağımsız kompleks fonksiyonlarında bozuklukları ifade etmektedir. Aynı hastanın iki gözünün en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasında, Snellen uzak okuma eşeline göre iki standart sıra ( $\geq 0,2$  logMAR) veya daha fazla sıra farkının olması ambliyopi olarak değerlendirilmektedir.(2)

#### **2.1.2. Prevalans**

Tüm dünyada ambliyopi insidansı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte %1-5 olarak belirtilmektedir.(3-5) Yüksek refraktif kusur ambliyopi için en sık risk faktörüdür. Anizometropinin daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir. +1,+2 dioptrilik hipermetropik ya da astigmatik anizometri hafif ambliyopiye sebep olabilirken,-3 dioptriden daha az miyopik anizometri ambliyopiye neden olmaz.-6 dioptriden fazla anizometri ciddi ambliyojeniktir. Çocuklarda bu oran %1.3-3.6 olarak belirtilmiştir.(13) .Aile hikayesinin olması da ambliyopi için bir risk faktörüdür.(14) Down sendromlularda (%22) ve düşük doğum ağırlığı olanlarda (%15.9) ambliyopi daha sık görülmektedir.(15, 16).Yine başka bir çalışmada nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan çocuklarda ambliyopinin anizometri nedeniyle daha sık görüldüğü bildirilmiştir.(17) 45 yaş altı görme azlığı nedenlerine bakıldığında, görme azlığının nedeni olarak ambliyopi tüm travma ve diğer oküler hastalıkların önüne geçmektedir.(18)

Zamanında ambliyojenik faktörlerin ve ambliyopinin uygun şekilde taranıp tedavi edilmesiyle ambliyopiye bağlı oluşabilecek görme kayıplarının neredeyse tamamı engellenebilir(19).

### **2.1.3. Ambliyopi Kliniği**

İki gözün en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasında, Snellen uzak okuma eşeline göre iki standart sıra ( $\geq 0,2$  logMAR) veya daha fazla sıra farkının olması ambliyopi olarak değerlendirilmektedir. Sıklıkla şaşılık, anizometropi ve daha nadiren konjenital katarakt ve ptozis gibi uyarı deprivasyonuna neden olan faktörlerden kaynaklanır.(18) Ambliyoplarda yakın akomodasyon noktasının uzaklaştığı ve yakın görme keskinliğinin artı camlarla artabildiği gözlenmektedir. Bu gözlem, ambliyoplarda akomodasyonun etkilendiğini düşündürmektedir. Ambliyop gözlerle normal gözler arasında kontrast duyarlılık açısından fark mevcuttur.(21) Bir gözdeki görme keskinliği Snellen eşeline göre 1/10 ve altına düştüğünde, o hastada stereopsis tama yakın kaybolmaktadır.(22)

### **2.1.4. Ambliyopinin Sınıflandırılması**

vonNoorden'in (18) ileri sürdüğü sınıflama ise şöyledir;

1. Şaşılık ambliyopisi
2. Anizometropik ambliyopi
3. Nistagmusa bağlı ambliyopi
4. İdiopatik ambliyopi
5. Organik ambliyopi
6. Vizüel deprivasyon ambliyopisi

#### **2.1.4.1. Strabismik Ambliyopi (Şaşılık Ambliyopisi)**

Şaşılık ambliyopisi hemen daima tek taraflıdır ve kayan gözün foveasından kaynaklanan görsel uyaranların retinokortikal yollardaki aktif inhibisyonu neden olur.

Şaşılığı olan bir hastanın, her iki gözden gelen farklı foveal görüntülerinin üst üste gelmesi sonucunda kayan gözden gelen uyarımlar görme merkezinde inhibisyona uğrar. Ambliyopi hem uniokuler hem de binokuler koşullarda, süpresyon ise binokuler koşullarda ortaya çıkar.

Ekzotropyalar başlangıçta genellikle intermittant karakterde oldukları için ve ezotropyalarda kayan gözün foveası diğer gözün kuvvetli temporal yarısıyla; ekzotropyalarda ise kayan gözün foveası diğer gözün zayıf nazal yarısı ile yarışa girdiği (18) için ezotropyalara göre ekzotropyalarda daha az sıklıkta ambliyopi görülür. Hipertropyalarda sıklıkla baş pozisyonu ile füzyon sağlandığı için ambliyopi nadir görülür.(18) Şaşılık ne kadar erken yaşta başlar ve tedavisiz kalırsa, kayma miktarından bağımsız ambliyopi derinliği de o oranda yüksek olur.(22)

#### **2.1.4.2. Anizometropik Ambliyopi**

İki göz arasındaki kırma kusurunun farklı olması sonucu kırma kusurunun yüksek olduğu gözde retinal hayalin bulanıklaşmasına bağlı olarak gelişen ambliyopidir. Ambliyopinin ciddiyeti anizometropinin derecesi ile uyumludur. Farklı büyüklükteki retinal görüntüler füzyon için engel teşkil ederler.(18) Anizometri iki göz arasında 2 dioptri ve üzeri sferik fark ve/ veya 1 dioptri ve üzeri silendirik fark olması olarak tanımlanabilir.(23) Anizometropik ambliyopi, anizometri iki yıldan daha uzun bir süre için var olmadıkça nadir olarak ortaya çıkar.(24) Anizohipermetropi anizomyopiye göre daha ambliyojeniktir.

Miyoplarda kırma kusuru yüksek olan göz yakın için, diğer göz ise uzak için kullanılır ve her ikisi de akomodasyon yaptığı için ambliyopi nadir görülür. Tek taraflı yüksek miyopi (-6 D ve üstü) ciddi ambliyopiye neden olur.

Hipermetropik anizometropide ambliyopi gelişimi çok sıktır. Hipermetropik anizometropide binoküler fonksiyonlar çok nadir gelişir. Ambliyopi gelişiminde fikse eden gözdeki hipermetropi derecesi ve ekzantrik fiksasyonun varlığı da önemlidir.(23) Tedaviye verdikleri yanıt genellikle iyidir. Kırma kusuru miktarı ve anizometropinin derecesinin tedavi sonucunda etkisi vardır.(26)

#### **2.1.4.3Ametropik Ambliyopi:**

Küçük çocuklarda yaklaşık olarak eşit ve düzeltilmemiş yüksek refraktif hatalar sonucu genelde nispeten hafif görme keskinliğinde azalmadır. Çift taraflı +5 diyoptri ve üzeri hipermetropisi, -6 diyoptri ve üzeri miyopisi, 2 diyoptri ve üzeri astigmatizması olan ve kırma kusurun düzeltilmediği çocuklarda ortaya çıkan ambliyopi türüdür.(27)

#### **2.1.4.4.Meridyonel Ambliyopi:**

Tek ya da iki taraflı düzeltilmemiş yüksek astigmatizmaya bağlı olarak gelişir. 3-5 yaş grubundaki astigmatizmaların uygun refraksiyonla düzeltilmesinin ilerde ambliyopi gelişimini önlediği gösterilmiştir.(28) Kurala aykırı miyopik ya da hipermetropik astigmatizması olanların tedavilere daha kötü yanıt verdikleri görülmüştür.(29)

#### **2.1.4.5. Nistagmusa Bağlı Ambliyopi**

Nistagmus, gözlerin ritmik titreşimi olarak tanımlanan istemsiz hareketleridir. Bazı çalışmalarda nistagmusa bağlı ambliyopi daha çok organik ambliyopi sınıfı içinde tutulmaktadır.(30)

#### **2.1.4.6. İdiopatik Ambliyopi**

Şaşılık, yanlış düzeltilmiş kırma kusuru veya görme yoksunluğu anomalisi gibi ambliyojenik faktör ve durumların yokluğunda gözlemlenir. En nadir görülen ve tedavisi en zor formdur. Bunlar hayatın ilerleyen dönemlerinde kaybolsalar bile, buldukları gözde ambliyopi devam etmektedir.(31, 32)

#### **2.1.4.7 Organik Ambliyopi**

Bir çeşit deprivasyon ambliyopisi olup belirgin bir organik patoloji ya da ambliyojenik faktör olmaksızın görme keskinliği azalmış bir gözde suboftalmolojik morfolojik değişikliklerin var olabileceği düşünülmelidir.

#### **2.1.4.8. Vizüel Deprivasyon (Stimulus Eksikliği) Ambliyopisi**

Görme aksı engellendiğinde oluşan ambliyopidir. En sık neden konjenital ya da edinsel kataraktır; fakat korneal opasiteler, üveit, retina dekolmanı ve vitreus

hemorajisini de kapsayabilmektedir. Yine ptozis, kapakların hemanjioma gibi görme aksını kapatan nedenler de etyolojik diğer faktörlerdir. Görme aksının tek gözde oklüzyonundan kaynaklanan ambliyopik görme kaybı, iki gözde aynı derecede oklüzyondan daha kötü olma eğilimindedir.(34-38)

En az sıklıkta olan fakat tedavisi en zor olanıdır, ambliyopik olguların %3'lük kesimini oluşturmaktadır.(38).Küçük çocuklarda bilinçsiz yapılan uzun süreli kapama tedavisi ya da tek taraflı atropinizasyon tedavileri sonrası sağlam gözlerde deprivasyon ambliyopisi kolayca gelişebilmektedir.(17, 39)Bu durum *oklüzyon ambliyopisi* olarak tanımlanmaktadır.

Kapatılan gözün retinası ve bu gözden uyarı alan LGN (Lateral genikulat nükleus) 'daki hücrelerin fizyolojik özellikleri normaldir. Bununla birlikte, lateral genikulattaki ince detay hücrelerinin dalları (X hücreleri) normalden daha büyük, hareket hücrelerinin dalları (Y hücreleri) normalden daha küçüktür.(40) Monoküler deprivasyonda sağlam gözden çıkan kortikal yollar genişlerken, etkilenen gözden çıkan kortikal yolların daralmış olduğu saptanmıştır.(35,41,42) Binoküler deprivasyonda kortikal hücrelerin üçte biri tek gözle veya her iki göz ile uyarılmaktadır, bu nedenle binoküler deprivasyon fizyolojik ya da anatomik olarak monoküler deprivasyona eşit değildir.(43)

### **2.1.5. Ambliyopi Tanısı**

Ambliyopi tanısında;

- a- Görme keskinliğinin her iki gözde ayrı ayrı ölçümü
- b- Sikloplejik ajanlar kullanılarak tam refraksiyona bakılması (otorefraktometri ve skiaskopi)
- c- Ayrıntılı şaşılık muayenesi
- d- Ayrıntılı biyomikroskopik muayene
- e- Ayrıntılı fundus muayenesi
- f- Kontrast duyarlılık testi
- g- Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) kullanılmalıdır.

Crowding fenomeni, optotiplerin grup halinde veya kalabalık olarak gösterilmesiyle belirlenen görme keskinliğinin, aynı optotiplerin tek başına gösterilmesiyle elde edilene göre daha düşük olmasıdır. Bu fenomen sadece ambliyopiye özgü olmayıp görme keskinliğini azaltan birçok durumda



görülebilmektedir.(18) Ambliyopi tedavisi sırasında, izole harf keskinliğinin sıra keskinliğinden daha hızlı düzeldiği görülmektedir. Tedavi sonunda, ambliyop gözün görme keskinliği tama ulaşırsa ya da harf keskinliği ile sıra keskinliği arasındaki fark azalırsa, ambliyop gözün ulaşmış olduğu görme keskinliğini koruyabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle bu fenomen tedavi için prognostik değer taşımaktadır.(18)

Ambliyop gözün görme keskinliği nötral yoğunluk filtresi ile değişmez (hatta artabilir), oysa normal gören gözde filtre yardımı ile ortalama 2 Snellen eşeli sırası görme keskinliği kaybı gözlenir.

### **2.1.6. Ambliyopide Elektrofizyolojik Testler**

#### **2.1.6.1. Elektroretinografi (ERG)**

ERG ile ambliyop hastalarda normal ya da anormal yanıtlar elde edilebilmektedir. Bunun nedeninin ERG'nin retinanın total cevabını göstermesi ve retinayı lokal olarak değerlendirememesi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden ambliyopi tanı ve takibinde yer alamamıştır.(18)

#### **2.1.6.2. Elektrookülografi (EOG)**

Retina fonksiyonlarını değerlendiren bir başka araç olan EOG ile 12 ambliyop hastada yapılan bir çalışmada anormal EOG sonuçları elde edilmiştir. Bu sonuçların ambliyopideki retinal bir anormallikle (pigment epitel tabakası patolojisi) alakalı olduğu düşünülmüş, ancak ambliyopide herhangi bir primer retinal patolojinin bulunmadığı yönündeki genel yargı nedeniyle bu sonuç ambliyopi ile ilişkilendirilememiştir.(44)

#### **2.1.6.3. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP =Visual Evoked Potential)**

VEP saçlı deriden yüzeyel elektrodlarla kaydedilen elektroensefalografiden ortalama alma tekniğiyle elde edilen uyarılmış bir potansiyel dalgasıdır.(45) Monoküler VEP kaydı, prekiazmatik görsel yolların, yarım görsel alanın uyarımı ile birlikte oksipital bölgeden birden fazla elektrodla kayıt alınması ise kiazmal ve postkiazmal yolların değerlendirilmesine olanak sağlar.(45, 46)

#### **VEP Kayıt Prosedürleri**

VEP başlıca iki farklı uyarı ile elde edilmektedir:

**1. Patern VEP:** Dama tahtası şeklinde siyah ve beyaz karelerden oluşan ve siyah ile beyaz karelerin saniyede 1–3 kez sıklıkla yer değiştirdiği görsel uyarılara karşı elde edilir. Patern uyaran sıklıkla bir bilgisayar monitörü aracılığıyla deneklere uygulanmaktadır.

**2. Flaş VEP:** Fotostimülatörle verilen flaşın ışık şiddeti, sıklığı ve dalga boyu değişiklik gösterir.(46) Kiazmatik ve retrokiazmatik yolların da değerlendirilmesi gerektiğinde oksipital bölgeye iki lateral elektrodun (O1, O2) daha yerleştirilmesi gerekir.

Flaş VEP N1, P1, N2, P2, N3 ve P3 diye isimlendirilen pozitif ve negatif bileşenlerden oluşur. N2 bileşeninin latansı yaklaşık 90 ms iken P2'nin latansı 120 ms dir.(45-47) Küçük bebek ve çocuklar ile koopere olamayan bireylerden flaş VEP kaydı alınması daha uygun olmaktadır.(47,48,49) Ambliyopinin küçük çocuklarda teşhisi ve tedavi takibi için günümüzde kullanılan testlerden biri patern VEP'tir. VEP'te genel olarak ambliyopide amplitüd düşüklüğü ve özellikle ileri düzey ambliyoplarda latans uzaması görüldüğü bildirilmektedir.(50-56)

VEP ve görme keskinliği arasındaki ilişki birçok makaleye konu olmuştur.(57-59) Ambliyopik gözlerde patern VEP'te amplitüdün azaldığı, latansın uzadığı ve bu değişikliklerin görme keskinliği ile korele olduğu bildirilmiştir(55) ancak genel kabul ambliyopide görme keskinliği ve VEP amplitüdü arasında açık bir korelasyon olmadığıdır.(58, 59, 61,62)

### **2.1.7. Ambliyopinin Fizyopatogenezi ve Ambliyopide Görülen Histopatolojik Değişiklikler**

Ambliyopi patofizyolojisinin anlaşılması için şu mekanizmalar bilinmelidir:

1. Konfüzyon,
2. Diplopi,
3. Supresyon,
4. Anormal retinal korrespondans.

#### **Konfüzyon:**

Farklı iki cismin görüntülerinin eş zamanlı ve üst üste çakışmış şekilde algılanmasıdır. Hasta çok zor tolere eder. Kayan gözde supresyon gelişir. Klinik olarak anlamlı görsel konfüzyon nadirdir.

**Diplopi:**

Çift görme ya da diplopi, bir imajın eş zamanlı olarak bir gözün foveasına diğer gözün fovea dışı bir noktasına düşmesine neden olan, genelde görsel eksenlerin paralelliğinin sonradan bozulmasından kaynaklanır. Supresyon, anormal retinal korrespondans ve motor adaptasyon mekanizmaları gelişir. Ancak bu savunma ve adaptasyon mekanizmaları konfüzyon ve diplopiyi ortadan kaldırırken ambliyopi gelişimine neden olurlar.

**Supresyon:**

İmajın bir gözde baskılanması ya da binokuler görsel aktivite sırasında bilince ulaşımının engellenmesi ile meydana gelen görsel duyu değişimidir. Retinalardan biri üzerine düşen görüntünün aktif kortikal inhibisyonudur. Bu kortikal inhibisyon fizyolojik ya da patolojik olabilir. Fizyolojik supresyon normal binoküler tek görmenin sağlanması için şarttır. Patolojik supresyon ise şaşılık, konfüzyon, diplopi ve anizometri gibi nedenlere bağlı olarak gelişir.

**Anormal Retinal Korrespondans:**

Fikse olan gözün foveasının kayan gözdeki periferel bir retinal element ile anormal sık görsel yön edindiği bir durum olarak tanımlanabilir.(63) Kaybedilen binoküler tek görmenin yeniden kazanılması amacı ile oluşmaktadır. Diplopiden korunmak için geliştirilmiş bir adaptasyon mekanizmasıdır.

**Histopatoloji:**

Normal vizüel gelişim esnasında her iki göze ait aynı uyarıyı taşıyan afferent yollar, vizüel korteksteki nöronların kontrolü için sürekli bir yarış halindedir. Her iki gözden gelen afferent yollar, korteksin alıcı tabakası olan dördüncü dominans kolonlarını oluşturmaktadır. Bu afferent yollar, granüler tabakanın üstündeki veya altındaki nöronlarla sinaps yaparak vizüel korteks kontrolünü ele geçirmeye çalışırlar. Bunun sonucunda vizüel korteksteki nöronlar binoküler olarak uyarılırken, dördüncü katmanın üst veya altındaki bölgeyi kontrol eden göz, dominant göz haline gelmektedir. Her iki göz eşit etkinlik gösterdiğinde gözler tarafından uyarılan nöron sayısı eşit iken, gözlerden biri diğerine göre daha iyi fonksiyon gösterdiğinde, o göz

tarafından daha fazla nöron uyarılmakta, yani bir anlamda diğer gözün uyardığı nöronları çalmaktadır.(18)Deprive olan gözden uyarı alan lateral genikülat tabakalardaki hücrelerde minör azalma olur fakat bu hücreler görsel uyarana iyi yanıt verir, bu da lateral genikülat tabakalardaki hasarın ambliyopiden sorumlu olmadığını gösterir.Monoküler görsel deprivasyon,striat kortekste kapalı olan göze ait oküler dominans kolonlarının daha dar olması ile sonuçlanır.Bunun açıklaması kortekte iki gözün sinaptik temaslar için yarıştığı şeklindedir.

Maymunlarda yapılan bir çalışmada her iki göz uyarandan yoksun bırakıldığında binoküler yarış etkilenmemekte ve her iki göz anlamlı sayıda nöronu uyarabilmektedir. Binoküler ambliyopi monoküler tipe göre daha hafif seyirli olmaktadır.(34-37)

Strabismik ve anizometropik ambliyop insanlarda ve deneysel olarak oluşturulan hayvan ambliyoplarda LGN ve striat kortekste yapısal değişikliklerin olduğu görülmüştür.(64, 65)

### **2.1.8. Ambliyopi Tedavisi**

İlk 5 yaşta tedavisine başlanan vakalarda yanıt üst seviyede iken, 10 yaşına doğru tedaviye çok daha az yanıt alınmaktadır. Tedavi 9-10 yaşına kadar devam ettirilmelidir (22)

Günümüzde ambliyopi tedavisinde şu yöntemler kullanılmaktadır;

#### **2.1.8.1.Kırma Kusurunun Düzeltilmesi**

Genelde, ambliyopik gözler için optik reçete siklopleji ile saptanan refraktif hataya dayanılarak verilmelidir. Çünkü bir ambliyopik gözün akomodasyonu kontrol etme yeteneği bozulma eğilimindedir. Ambliyop gözlerde akomodasyon yapma gücü azaldığı için tam olarak düzeltilmemiş hipermetropi kompanse edilemez.(67) Bu nedenle hipermetropisi bulunan tüm ambliyop gözlere sikloplejik değer tam olarak verilmelidir. Yüksek miyopiye bağlı ambliyopi vakalarının tedavide verdiği yanıt, yüksek hipermetropiye bağlı ambliyopi vakalarının tedavide verdiği yanıtla oranla daha zayıftır. Her türlü ambliyopi çeşidinin tedavisinde ilk yapılması gereken hastanın var olan kırma kusurunun tam olarak düzeltilmesidir.(66)

### **2.1.8.2. Kapama Tedavisi**

Kapama tedavisine verilen yanıt hastanın yaşı(68) , ambliyopinin tipi(68, 69) ve ambliyopinin derinliği(68) ile ilgilidir. Kapama tedavisinin gün içinde ne kadar süre ile yapılması ve toplamda ne kadar süre devam edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Tam gün veya kısmi kapama tercih edilebilir. Sağlam gözün tam gün kapatılması, uyanık olduğu saatler boyunca kapamayı tanımlar. Yarım gün kapama, günde 1-6 saat kapamayı tanımlar.Tam günle aynı sonuçları verdiği gösterilmiştir.Orta-ciddi ambliyopi için en azından günde 6 saat kapama tercih edilir.

Özellikle erken çocukluk döneminde ve tam gün kapama yapılan gözde hızla ambliyopi gelişebileceğinden, tedavi sırasında hastanın her iki gözünün görme keskinliği sık aralıklarla muayene edilmeli ve gerekirse kapama tedavisine haftanın bir ya da iki günü ara verilmelidir.(22) Kapama tedavisine yanıt veren vakalarda tedavi bırakıldıktan sonra ambliyopi tekrarlayabildiği için 10–11 yaşına kadar muayeneler aksatılmamalı ve gerekirse kapama tedavisine devam edilmelidir.(22) Kapama tedavisi aniden bırakılmamalı, azaltılarak kesilmelidir. Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içerisinde 1/4 oranında regresyon görülmektedir. Bu sebeple tedavi kesildikten sonra çocuklar en az 1 yıl yakın takip edilmeli sonra senelik takip edilmelidir.

### **2.1.8.3.Penalizasyon Yöntemi**

İyi gözün optik olarak bozulmasını ve ambliyop gözden daha kötüleşmesini içeren optik bozulmadır. Kapama tedavisi uygulanamayan vakalarda tercih edilebilir. Farmakolojik penelizasyonda bir sikloplejik ajan (genelde %1 atropin ya da %5 homatropin) iyi gören göze uygulanır böylece akomodasyon yapamaz.Sonuç olarak iyi gören göz yakında net göremez,düzeltilmemiş hipermetropi varsa uzağı da net göremez.Penalizasyon yöntemi ambliyopi bulunmayan göze yüksek hipermetrop cam ya da diffüz filtreler uygulanarak ambliyop göze oranla daha bulanık görmeye zorlanması (optik penalizasyon) şeklinde de yapılabilmektedir.(22)

### **2.1.8.4. Pleoptik Yöntem**

Ekzantrik fiksasyon yapan retina bölgesinin pleoptofor denilen bir aletle fovea korunurken uyarılmasıdır. Parlak ışıkla ekzantrik fiksasyon bölgesi uyarılır,

santral skotom azaltılır, fiksasyonun santral olması sağlanır. Pratik olmadığı için kullanılmamaktadır. Tarihsel önemi vardır.

#### **2.1.8.5. CAM (CAMbrige stimülator) Yöntemi**

Ambliyop gözün 7 dakika yavaş dönen, yüksek kontrastta, değişik uzaysal frekansta siyah beyaz gratingler ile uyarılması prensibine dayanır. Tedavi sırasında normal göz kapatılır ve ambliyopik göz uyarılır. Amaç, yüksek kontrastlı çizgisel uyaranlar ile görme sisteminde fonksiyonlarını kaybetmiş hücrelere tekrar fonksiyon kazandırılmasıdır.(7, 21)

#### **2.1.8.6. Farmakolojik Ajanlarla Tedavi**

Nörotransmitter dopamin retinal amakrin hücrelerde, interpleksiform hücrelerde ve beyinde bulunmaktadır. Düşük doz levodopa, karbidopa ile birlikte okluzyon terapisinin etkisini artırdığı gösterilmiştir. Kapama tedavisi ile birleştirildiğinde daha hızlı ve daha yüksek oranda düzelme saptanır. Görme keskinliğinde gerileme beraberinde kapama yapılanlarda daha azdır. Levodopa veya citicoline doğal olarak her iki gözü etkiler ve gözlerin çoğunda görme keskinliğini artırır.(70-71) Levodopanın vizüel korteksin plastisitesini etkiliyerek etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Oral levodopa tedavisi sonrası ambliyopik gözün uyarılmasıyla korteks aktivasyonundaki artış fMRG aleti ile tespit edilebilmektedir.(72) Levodopaya bağlı bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu gibi hafif yan etkiler görülebilmektedir. Yan etkilerinden dolayı yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Levodopa ve karbidopanin etkinliğinin yeterli olup olmadığını anlamak için daha uzun süreli takiplere gerek vardır.(71, 73)

#### **2.1.8.7 Yeni Tedaviler**

Algısal öğrenme veya video oyunları ile elde edilen aktif görsel uyarılar erişkin ambliyopi tedavisinde umut vaat etmektedir.(3, 10, 74,75 Tek taraflı ambliyopik hastalarda basit görsel görevler ile sistematik bir eğitim sonucu kontrast duyarlılığı ve harf tanımada 2 kat artış sağlanmıştır.(75) Ayrıca video oyunlarının erişkin ambliyoplarda görme keskinliği, stereopsis, uzaysal dikkati arttırdığı gösterilmiştir.(10)

NeurovisionTM (Nörovizyon) göz tembelliğinde etkisi kanıtlanmış Amerika'da FDA (Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi) onaylı bir tedavi yöntemidir. Tedavi, bilgisayar sistemine yüklenen bir program sayesinde yapılmaktadır. Göz yapısı uygun bulunan 9-55 yaş arasındaki görme düzeyi %15-20 nin üzerinde olan ve kayma düzeyi 8 prizmanın altında olan kişilere uygulanan bu tedavide, bilgisayar teknolojisi ile beyine görmeyi yeniden öğretme ve bu yöntemle görmede artış sağlanması hedeflenmektedir

## **2.2.Vizüel Korteks**

### **2.2.1. Vizüel Korteks Anatomisi ve Histolojisi**

Tüm duyu için geçerli olduğu üzere, vizüel korteks de primer (striat korteks) ve assosiasyon alanları ( parastriat korteks) şeklinde kategorize edilebilmektedir. Buna göre vizüel korteksin beş alt laminadan (V1,V2,V3,V4,V5) oluştuğu ifade edilmektedir.(76) Özellikle primatlarda V1 olarak da adlandırılan primer vizüel korteksten, V5 veya MT olarak da adlandırılan orta temporal bölgeye kadar olan beyin bölgelerinin görsel bir uyarının işlenmesinde etkin rol oynadıkları gösterilmiştir.(77) Bunlara ilave olarak, oksipital bölge üzerinde mediale doğru yaklaşıldıkça, her iki retinadan birden girdi alan (binoküler) nöronların oranlarının arttığı ifade edilmektedir.(78)

Primer vizüel korteks memeli beyninde oksipital kortekste kalkarin sulkusun çevresinde bulunan Brodmann'ın 17. alanına karşılık gelir.(Şekil 1) Bu alanın büyük bir kısmı hemisferin medial yüzünde yer alır. Primer vizüel korteks V1 veya striat korteks olarak da adlandırılmaktadır.(79) Karşı taraf görme alanından gelen sinyaller LGN'dan optik radyasyo yolu ile primer vizüel kortekse (V1 alanı) iletilir. LGN'dan gelen efferent lifler başlıca 4. tabakada sonlanır.4. tabakasında sonlanan miyelinli aksonlar nedeniyle çizgili bir görünüme sahiptir, bu nedenle çizgili (striat) korteks denir.

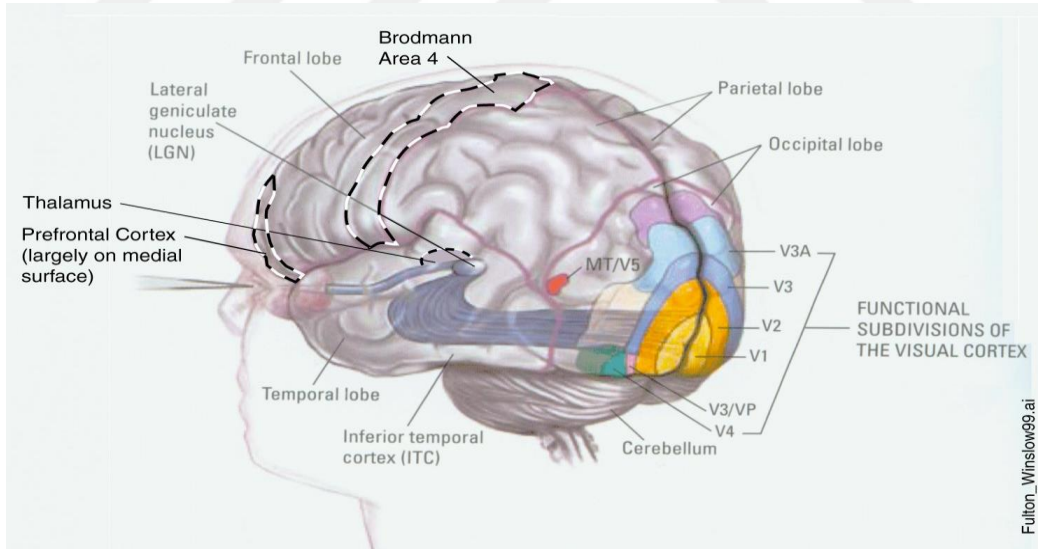
Piramidal hücreler geniş, uzun dentritlere sahiptir ve aksonları başka bölgelere projekte olur. Nonpiramidal hücreler ise küçük düz veya dikensi dentritlere sahiptir. Piramidal ve dikensi nonpiramidal hücreler glutamat ve aspartat

kullanan eksitator yapıda, düz nonpiramidal hücreler GABA kullanan inhibitör yapıda hücrelerdir.

Farede primer vizüel korteks stereotaksik olarak serebral hemisferlerin lateralde %31,85-61,26'lık bölümünde, sagittal olarak da arka % 66,24'lük bölümünde yer alır.(80)

V1 alanının çevresinde bulunan, görsel uyarılara yanıt veren, projeksiyonları bilinen kortikal ve subkortikal görsel alanlardan gelen, görme alanının kısmi veya tam haritasını içeren kortikal bölgelere sekonder görsel alanlar denir. Brodmann'ın 18. alanına karşılık gelen bölgede ikinci bir görme alanının varlığı gösterilmiştir. Bu alan V2 alanı olarak adlandırılır. V3 alanı insanlarda Brodmann'ın 18. alanında, V5 alanının arka üst kısmında, V1 ve V2 alanlarının çevresinde bulunur. V4 alanının insanda posterior inferior oksipital bölgede lingual ve fusiform giruslarda bulunduğu düşünülmektedir.(şekil 1)

**Şekil 1.** Primer ve sekonder görsel alanların lokalizasyonu



### 2.2.2. Vizüel Korteksin Doğum Sonrası Plastisitesi ve Moleküler Mekanizması

Plastisite; beynin çevreye uyumunu sağlayan, fonksiyonel ve yapısal olarak organize olabilme yeteneğidir. Vizüel korteks, beyin plastisitesini değerlendirme



imkanını uzun süredir sağlamaktadır. Anatomik fizyolojik ve moleküler olarak plastisiteyi ölçme imkanı sağlamaktadır.(81)

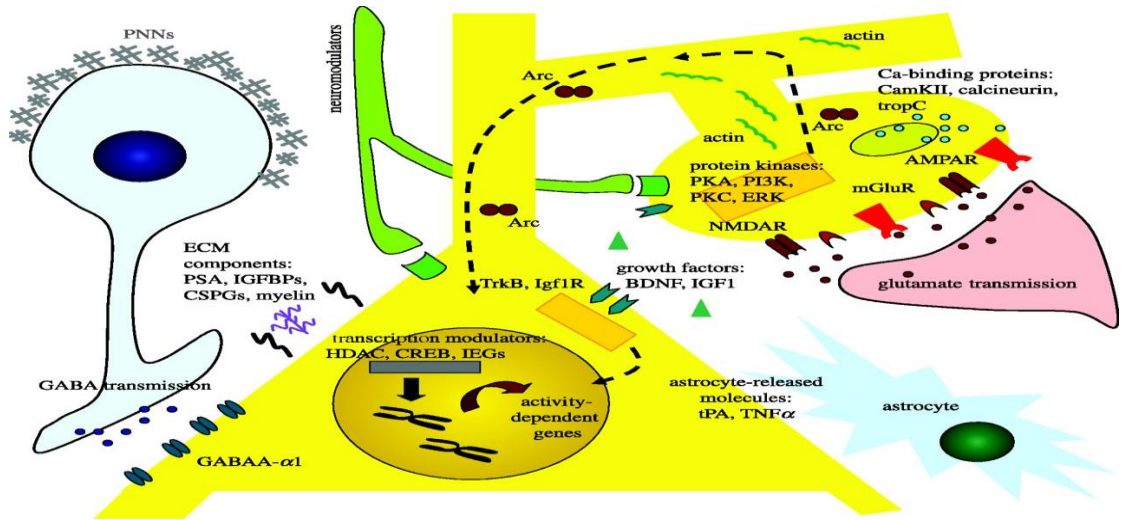
Görsel gelişim aşamasında ‘kritik dönem’ olarak adlandırılan dönem visüel sistemin plastisite yeteneğinin korunduğu dönemdir. (82-84) Ratlarda kritik dönemde oluşturulan monoküler deprivasyonun vizüel sistemde morfolojiyi(85), fizyolojiiyi(86), biyokimyayı(87) ve fonksiyonu(88) etkilediği gösterilmiştir. Görme duyusunun kısıtlanması için göz kapaklarının dikilmesi, enükleasyon ve karanlıkta bırakma gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kritik dönem esnasında bir gözün deprime edilmesi genikülkortikal afferent yolların yapısını değiştirir.(89)

**Tablo 1:Visüel Korteks Plastisitesinde Rol Alan Endojen Moleküller**

<b>Molekül</b>	<b>Mekanizma</b>
<b>Ekstrasellüler matriks</b>	
PSA	İnhibisyon maturasyonu
CSPGs	ECM konsolidasyonu
IGFBPs	Büyüme faktörleri modülasyonu
TPA	ECM molekül ayrılması
Myelin ilişkili Reseptörler	Sinir ağı konsolidasyonu
<b>Nükleer Faktörler</b>	
CREB	Transkripsiyon
Arc	Hücrel sinyal aktivasyonu
IEGs	Hücrel sinyal aktivasyonu
<b>Transkripsiyon Modulatörleri</b>	
HDAC	Gene ekspresyonu
<b>Ca Bağlayıcı Proteinler</b>	
CamKII	Ca bağımlı sinyal yolağı modülatörü
Kalsinörin	Ca bağımlı sinyal yolağı modülatörü
Troponin C	Bilinmiyor
<b>Kinazlar</b>	

PKA	Hücresel sinyal aktivasyonu
CamkII	Ca bağımlı sinyal yolağı modülatörü
ERK	LTP indüksiyonu
<b>Büyüme Faktörleri</b>	
Nörotrofinler	Sinir ağı matürasyonu
IGF1	Sinir ağı matürasyonu
<b>GABAerjik Transmisyon</b>	
GABA reseptörleri	Eksitasyon/inhibisyon Balansı
<b>Glutamaterjik Transmisyon</b>	
MGLuR	Hücresel sinyal aktivasyonu
NMDAR	Hücresel sinyal aktivasyonu
<b>Nöromodulatörler</b>	
Ach	Ca bağımlı sinyal yolağı modülatörü
Serotonin	Eksitasyon/inhibisyon Balansı,yapısal reorganizasyon
Noradrenalin	Ca bağımlı sinyal yolağı modülatörü

**Şekil 2 .**Visüel kortikal plastisitenin hücresel ve moleküler mekanizması



Vizüel korteksin gelişimsel plastisitesinde miyelin maturasyonu(90), intrakortikal inhibisyonun maturasyonu(91-93) ve perinöronal ağlara doğru ekstraselüler matrix (ECM) moleküllerinin yoğunlaşması kritik öneme sahiptir.

Pizzorusso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CSPGs molekülünün (94), Mataga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise TPA'nın ECM konsolidasyonunda rolü olduğu bulunmuştur.(95) Myelinin maturasyondaki rolü ise muhtemelen Nogo reseptörü ile olan ilişkisine bağlıdır. Özellikle son çalışmalarda erişkin vizüel sistem plastisitesinin rehabilitasyonunun en önemli hedefinin intrakortikal inhibisyon olduğu düşünülmektedir.(93, 96) DiCristo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PSA'nın inhibisyon maturasyonunda rolü olduğu bulunmuştur.(97) İnhibisyonun azalması ECM'nin yeniden organizasyonu ve BDNF ekspresyonu artışı ile sonuçlanır. Ayrıca BDNF artışı ile plastisiteyi sağlayan genler uyarılır. Sonuç olarak histon asetilasyonu ile erişkin vizüel korteksinde plastisite yeniden başlamış olur.

GABA beyinde en fazla bulunan inhibitör nörotransmitterdir ve plastisite için gerekli inhibisyonda rol oynamaktadır. (99-102) GABAerjik nöronların alt tipi olan parvalbümin pozitif hücrelerin visüel plastisitede önemli rol oynamakta ve bu hücrelerin matürasyonu BDNF tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca Heinen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GABA<sub>(A)</sub>- $\alpha$ 1 olmayan farelerde spin dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

20 yılı aşkın bir süredir adrenerjik ve kolinerjik sistemlerin oküler dominans plastisitesi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir.(105,106) Son yıllarda ise serotoninin benzer etkisi olduğu gösterilmiştir. Fluoksetin bir selektif serotonin reuptake inhibitörüdür (SSRI) ve depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu sistemler aynı zamanda visüel korteksin temel işlevleri için de gereklidir.(107) Kronik fluoksetin tedavisinin erişkin ratlarda vizüel sistem plastisitesini rehabilite ettiği ve vizüel fonksiyonlarda iyileşme sağladığı elektrofizyolojik ve davranışsal testlerle gösterilmiştir. (8) Asetilkolinle uyarılan hücrelerde NGF reseptörleri bulunmakta ve bu da oküler dominans plastisitesinde rol almaktadır (108) Nöromodulatorler aynı zamanda morfolojik reorganizasyonu da kontrol etmektedirler. Bu etkileri muhtemelen LTP/LTD üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır.(109)

Çevresel zenginleştirme erişkin beyninde korteks, hipokampus ve serebellumda dendritik dallanma, spin yoğunluğu ve spin sayısının değişmesi gibi anatomik değişikliklere sebep olur.(110-111) Bu morfolojik değişiklikler artmış

öğrenme ve hafıza, gelişmiş nöral plastisite (112) ve kortikal bedensel-duygusal haritaların yeniden organizasyonu(113) ile ilişkilidir. Sale ve ark.(114) çevresel zenginleştirmenin erişkin ambliyopik hayvanlarda görme keskinliği ve oküler dominansta iyileşmeyi uyardığını göstermişlerdir Çevresel zenginleştirme ile plastisitenin iyileşmesi vizüel kortekste GABA' erjik inhibisyonun azalması(114) , noradrenalin ve serotoninin artması (115-119) ve BDNF ekspresyonunun artması ile ilişkilidir. Çevresel zenginleştirme ile noradrenalinin kullanılabilirliğinin artması ile nöral plastisitenin arttığı, kortikal iyileşmenin hızlandığı görülmüştür.(120)Fiziksel beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde alternatif bir yaklaşım kalori alımının düzenlenmesidir. Beslenme prenatal ve postnatal vizüel sistem gelişiminde gereklidir ve anahtar rol oynamaktadır.(121,122)

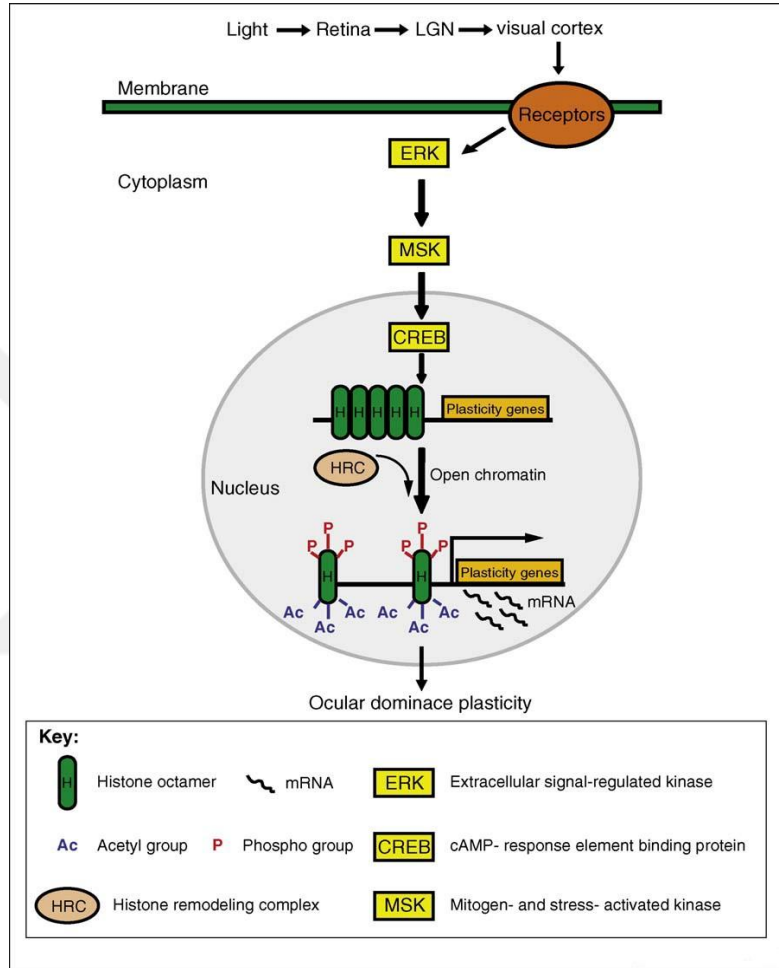
İntegrin, katherin, tenascin ve heparin sülfat proteoglikan gibi ECM elemanları sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza ile ilgili proseslerde yer almaktadır.(123) Özellikle beyin ECM'inde kondroitin-sülfat proteoglikan vizüel korteks oküler dominans plastisitesinde anahtar komponenttir. (125) Benzer etkiler tPA da da görülmektedir. (126)

Kritik dönem boyunca vizüel kortekste plastisiteyi sağlayan genlerde histon asetilasyon ve fosforilasyonu indüklenir.(127). Artmış BDNF ekspresyonu deneyim bağımlı plastisitede kritik rol oynamaktadır. BDNF ekspresyonu ile beraber genler aktive olarak DNA metilasyonu ve/veya histonların posttranslasyonel modifikasyonu meydana gelir ve nöral plastisite sağlanır. BDNF ekspresyonu artışı ile beraber histon asetilasyonu artar ve histon deasetilaz enzim ekspresyonu azalır.(129)

IGF-1 intrakortikal inhibitör/eksitator dengeyi eksitasyon lehine çevirerek erişkin vizüel sisteminde fonksiyonel modifikasyonları sağlayan genlerin eksprese edilmesini sağlar.(130)Sinaptik plastisite MAPK ( mitojen aktive protein kinaz) kaskadı ile ilişkilidir. Bu kaskat ERK/MSK/CREB sinyal yolu ile düzenlenir (Şekil 3) Kinasların aktivasyonu aynı zamanda CREB' in de aktivasyonuna neden olmaktadır. CREB oluşumu sonucu histon asetilasyonu ve fosforilasyonu meydana gelerek plastisiteyi sağlayan genler aktive edilmiş olur. İyi bilinen bir transkripsiyon faktörü olan CREB' in de oküler plastisiteyi sağlayan gen ekspresyonunu artırdığı ve oküler plastisitede rol oynadığı bilinmektedir.(132-134)

Ca aracılı sinyal yolları 3 tanedir. ERK1,2, PKA, CaMKII. Bunlar plastisiteyi doğrudan etkileyen molekülleri fosforilleyerek etkilerini gösterirler.(136,137,138)

**Şekil 3.** Sinaptik plastisitede ERK/MSK/CREB sinyal yolunun şematik gösterimi.(131)



Son on iki yıl içinde bir dizi çalışma algısal öğrenmenin ambliyopi tedavisi için yeni ve önemli bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.(74) Tek taraflı ambliyopik hastalarda basit görsel görevler ile sistematik bir eğitim sonucu kontrast duyarlılığı ve harf tanımda 2 kat artış sağlanmıştır.(75) Ayrıca video oyunlarının erişkin ambliyoplarda görme keskinliği, stereopsis, uzaysal dikkati arttırdığı gösterilmiştir.(10)

Vizüel korteksin gelişimsel plastisitesinde miyelin maturasyonu da önemlidir(90). Miyelin ve aksonal rejenerasyonun inhibisyonundan yaklaşık 25 yıl önce tanımlanmaya başlanan miyelin inhibitörleri sorumlu tutulmuştur. Nogo-A, MAG, OMgp miyelin inhibitörleridir. MAG, Nogo ve OMgp yapısal benzerlik göstermemekle birlikte ilginç olarak aynı reseptör kompleksine bağlanarak inhibisyona aracılık etmektedir. Nogo reseptörü (139) glikozil-fosfotidilinozitol bağlı proteindir.(140, 141) NgR intraselüler sinyal ve inhibisyon için yeterli değildir, ko-reseptörlere ihtiyacı vardır. İlk tanımlanan ko-reseptör tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör ailesinin üyesi olan p75nörotrofin reseptör (p75<sup>NTR</sup>)'dür.(142) NgR1-p75<sup>NTR</sup> reseptör kompleksine bağlanan miyelin inhibitörleri protein kinaz C (PKC) yi aktive eder ve GTP-bağlı bir protein olan Rho ve Rhokinaz (ROCK) aktive olur.(143-145) ROCK, GTP-bağlayıcı küçük Rho proteini efektörlerinden biri olarak tanımlanmıştır.(143, 146) PKC, Rho ve ROCK'un farmakolojik inhibitörleri spinal kord hasarında aksonal rejenerasyonun desteklenmesinde miyelin inhibitörleri üzerinden oldukça etkili bulunmuştur.(145-148)

NgR1 reseptör kompleksinin bir diğer komponenti TROY'dur. TNF reseptör ailesinin diğer bir üyesidir. Rho aktivasyonu yoluyla NgR1 reseptör kompleksi ile birlikte nöral büyümeyi inhibe eder.(149, 150) NgR1 reseptör kompleksinin üçüncü komponenti olan LİNGO-1 yalnızca sinir sisteminde eksprese edilir. RhoA aktivasyonunu nasıl sağladığı bilinmemekle birlikte miyelin inhibisyonu için gereklidir.(151)

IN-1 antikorunun invitro olarak miyelin inhibisyonunu bloke ettiği ve spinal kord hasarı sonrası kortikospinal aksonlarda rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir.(152-155) Nogo olarak adlandırılan protein IN-1 antikorunun antijeni olarak tanımlanmıştır. Üç farklı Nogo izoformu (A,B,C) santral sinir sisteminde bulunmaktadır ve oligodendrositlerde en yoğun bulunan izoform Nogo-Adır.(156-158) Nogo-A nöral gelişmeyi Nogo-66 ve amino-Nogo olarak adlandırılan iki farklı domain yoluyla inhibe eder.(156-158)

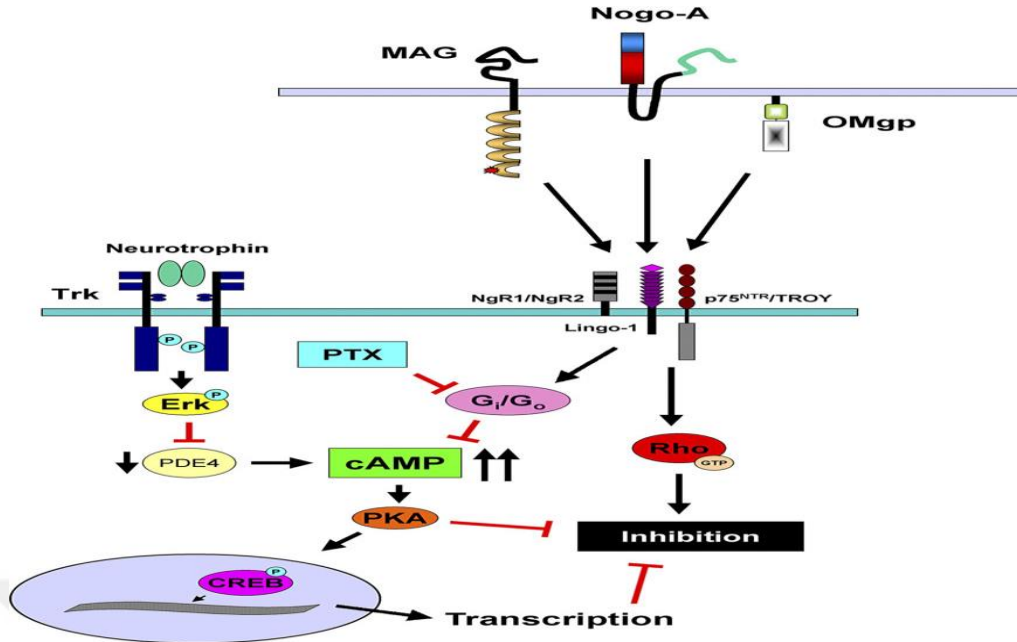
Sinir büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofinler Trk tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak reseptörün otofosforilasyonunu sağlar ve ekstraselüler sinyal ile regüle kinaz (Erk) aktive

olur.(159) Erk aktivasyonu fosfodiesteraz 4 (PDE4) enziminin inhibisyonuna neden olarak cAMP yıkımını önleyerek önler ve cAMP düzeyleri artar(160) ve bu yolla miyelin inhibisyonunun üstesinden gelirler.(161)

Bir transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt element bağlayıcı proteini (CREB), öğrenme ve hafıza fonksiyonu regülasyonunda (162) ve oküler plastisitede (133, 134) önemli rol oynar. CREB, cAMP bağımlı protein kinaz (66) tarafından fosforile ve aktive olur. Sonuçta cAMP/PKA/CREB sinyal transdüksiyon sistemindeki bir defekt öğrenme ve hafıza disfonksiyonu ile sonuçlanır.(162) CREB aktivitesi miyelin inhibisyonunun üstesinden gelmek için gereklidir.(163,164) cAMP analoglarının uygulanması ile spinal aksonlarda rejenerasyonun indüklendiği(165) ve serebellar, kortikal, hipokampal nöronlarda miyelin inhibitörlerinin neden olduğu inhibisyonu azalttığı gösterilmiştir.(161) Dolayısıyla nöronlardaki cAMP düzeyini arttıran farmakolojik ajanların rejenerasyon kabiliyetini de arttırdığı da düşünülmektedir.

Eksitator transmisyon glutamat aracılı AMPA ve NMDA reseptörleri aracılığıyla düzenlenir. Membran depolarizasyonu ve intrasellüler CA<sup>+</sup> seviyeleri metabotropik glutamat reseptörü aracılığıyla düzenlenir. CA girişi NMDA'nın NR1 Ve NR2 reseptörleri ve AMPA'nın GluR2, GluR1, GluR3 reseptörleri aracılığıyla düzenlenir ve sinir iletimi sağlanır. NR1 reseptörlerinin oküler dominansta ve plastisitede rol oynadığını fareler üzerinde yaptıkları deneyle gösterilmiştir.(166, 167, 168)

**Şekil 4.** Santral sinir sistemi miyelini inhibisyonunun üstesinden gelinmesinde nörotrofinler tarafından aktive edilen intrasellüler sinyal yolağının şematik gösterimi.(172)



Bazı çalışmalar miyelin inhibitörlerinin bağlandığı NgR reseptör kompleksini inhibe etmeyi amaçlarken(9) bazı çalışmalarda fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonu yoluyla cAMP (siklik adenosin monofosfat) ve cGMP (siklik guanosin monofosfat)'nin artırılması amaçlanmıştır(162, 169, 170)

### 2.3. Sinaptik Plastisite

Nöral plastisite moleküler düzeyden, sinaptik, hüresel, nöronal ağ ve sisteme kadar her seviyede gözlemlenir. Örneğin, hem normal hem de yaralanmış hayvanlarda kortikal temsiliyet haritaları değişebilir.(172)

Dendritik spinler oldukça hareketli yapılardır ve nöral aktivitedeki değişikliklere adapte olarak plastisiteleri değiştirir.(173-178) Monoküler deprivasyon oluşturulan gözün kontralateralindeki primer vizüel kortekste bulunan pramidal nöronlarda dendritik spin dansitesinin azaldığı gösterilmiştir.(9, 179, 180)

NGF ve BDNF gibi nörotrofinlerin nöronlar için gelişimi sürdürmekten çok sinaptik plastisitenin regülasyonunda anahtar rolü olabilir.(181)

### 2.4. Rolipram

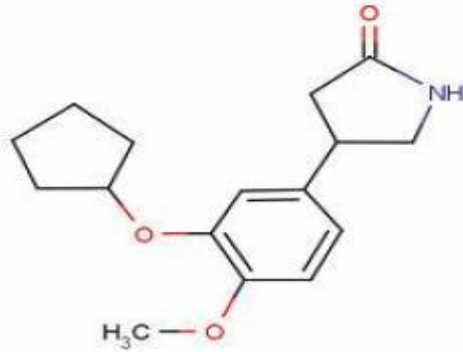
Fosfodiesterazlar, hücre içi ikincil haberci moleküller olan cAMP ve cGMP'yi hidrolize ederek parçalayan enzimdir. Bu ikincil haberciler tüm hücrelerde yaygın olarak bulunurlar ve proteinkinaz A ve B aktivasyonu üzerinden etki



gösterirler. PDE' ye ait 11 aile (PDE1-11) ve 4 gen ailesi (A, B, C ve D) saptanmıştır.(182)

PDE-4 inhibitörleri cAMP'ın 5AMP'a parçalanarak inaktivasyonunu engelleyerek hücre içindeki cAMP düzeylerini arttırlar. 4 subtipi (PDE4 A-D ) ve 20 den fazla izoformu bulunmaktadır. Yani her bir gen ürünü, birden fazla bağlantı varyantlarına (örneğin, PDE4D1-PDE4D9) sahip olabilir.

Rolipram, (4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinone) birinci kuşak cAMP spesifik nonspesifik bir PDE-4 inhibitörüdür. Yani tüm PDE4 subtiplerini bloke eder.



**Şekil 5.** Rolipramın (4,3-cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl-2-pyrrolidinone) kimyasal yapısı

PDE4 özellikle beyin, sertoli hücreleri, böbrek, akciğer, kardiyovasküler doku hücrelerinde eksprese edilir.(182) Yaklaşık %70-80'i nöral dokularda bulunmaktadır.(170) Rolipramın insanlarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Rolipram oral ya da subkutan uygulandığında kan-beyin bariyerini önemli miktarda geçmektedir.(183) Yarılanma ömrü 1-3 saattir.(186) Rolipramın davranış modellerinde antidepresan benzeri etki sağladığı(184, 185) ve hastalarda da depresyon belirtilerini azalttığı(186-188) gösterilmiştir. Yani ilk bulunduğu antidepresan olarak kullanılmıştır ancak uzun süreli tedavideki bulantı, kusma, asidite, baş ağrısı gibi yan etkilerinden ve bu alanda yeni ilaçların bulunmasından dolayı kullanımı terk edilmiştir.(188, 189)

Rolipramın cAMP/PKA/CREB modifikasyonu yoluyla öğrenme ve bellek fonksiyonlarını arttırdığı kanıtlanmıştır.(162,197,198 190-193) Rolipramın hipokampal bağımlı hafızayı güçlendirdiği(194-196), yaşa bağlı hafıza kayıplarını azalttığı(195) bilinmektedir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamatuvar

mediatörlerin supresyonu yoluyla antiinflamatuvar etkili olduğu(199, 200) , nöroprotektif ve nörorejeneratif ajan olduğu(201) gösterilmiştir. Nötrofil ve eozinofil infiltrasyonunu inhibe ettiği, aktive T-helper hücreleri, hava yolu epitel hücreleri, bazofil ve makrofajlardan sitokin salınımını baskıladığı bulunmuştur.(202, 203) Ayrıca TNF-alfa ve interlökin-1beta (IL-1b) etkisiyle bronş düz kas hücrelerinden granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör salınımını baskılamaktadır.(204) Bronkodilatasyon sağlar ve beta 2 adrenerjik agonistlerle sinerjizim gösterir.(205)

F.Akar ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada rolipramın Morris su labirenti testinde görsel işaretleri kullanarak uzaysal belleği artırmış olduğu, yeni obje tanıma testiyle görsel hafıza üzerinde etkili olduğu bulunmuştur.(197,198).Yine Bing Gong ve arkadaşları Morris su labirenti testinde alzheimer hastalığı bulunan farelerde rolipramın bellek üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir.(204) Nagakura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(162) serebral iskemi oluşturulan rat modelinde 10 gün boyunca, günde tek doz intraperitoneal 3mg/kg rolipram uygulanmış. Tedavinin 7. gününde ve devam eden 3 ardışık günde ratlara davranışsal test yapılmış ve western blot analizi ile CREB proteininin düzeyine bakılmış ve sonuçta rolipramın siklik AMP/PKA/CREB yoluyla öğrenme ve hafıza fonksiyonu üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Rolipramın miyelin inhibitörleri varlığında nöral gelişimi ve aksonal rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir. 2004 yılında Nikulina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(170) ratlarda oluşturulan spinal kord hasarı modelinde, lezyon alanına embriyonik spinal kord doku grefti transplantasyonu ile beraber subkutan rolipram tedavisi uygulanmış. Tedaviden 4-6 hafta sonra rolipramın serotonerjik aksonlarda gelişmeyi sağladığı, glial skar oluşumunu azalttığı ve fonksiyonel iyileşmeyi sağladığı davranışsal analizlerle ve immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir.

Pearse ve arkadaşları (205) spinal kord hasarında, Gao ve arkadaşları MAG inhibisyonu aracılığıyla rolipramın nöronal rejenerasyonu artırdığını gösterdiler.(160). Yine Drosophila melanogaster'de rolipramın sinaptik plastisiteyi arttırdığı gösterilmiştir.(206)

Biz de yukarıdaki çalışmaları örnek olarak monoküler deprivasyon ambliyopisi modelinde rolipramın cAMP/PKA/CREB aktivasyonu ve BDNF aktivasyonu yoluyla ambliyopi tedavisinde etkili olabileceği hipotezi ile yola çıktık.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma Helsinki Bildirgesinde deneysel araştırmalarda belirtilmiş olan esaslara uygun olarak yürütülmüştür.

#### **3.1. Denekler**

Çalışmada toplam 50 adet erkek Wistar-Albino türü erkek sıçan kullanıldı. Deneklerin ortalama ağırlıkları 150-200 gram arasında ölçüldü. Denekler standart kafeslerde 9 ve 7'li gruplar halinde, istediği kadar (ad libitum ) su ve yem (Yem Kurumu Standart Sıçan Yemi) verilerek, ısısı ( $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) ve nem oranı kontrollü odalarda barındırıldı. Odanın aydınlatması floresan ışık ile sağlandı ve her 12 saatte bir (06:00–18:00) açıp kapama döngüsü gerçekleştirildi.

Denekler, monoküler deprivasyon oluşturulan (25 adet denek) ve oluşturulmayan (25 adet denek) olarak önce iki gruba ayrıldı. Rolipramın çözücüsü olarak kullanacağımız salin ve DMSO'nun (dimetil sülfoksit) etkisini ekarte etmek açısından 50 denek kullanarak 6 grup oluşturmayı planladık:

1.GRUP: Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulmayıp tedavi uygulanmayan denekler ( 9 adet denek, Kontrol grubu, K)

2.GRUP: Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulan ve tedavi uygulanmayan denekler ( 9 adet denek, Ambliyopi grubu, A)

3. GRUP: Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulmayıp, kontrol çözeltisi olarak intraperitoneal (ip) fizyolojik %0,9 salin içinde %2 DMSO enjeksiyonu ile tedavi edilen denekler ( 9 adet denek, K+DMSO)

4. GRUP: Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulan ve kontrol çözeltisi olarak ip yoldan fizyolojik %0,9 salin içinde %2 DMSO enjeksiyonu ile tedavi edilen denekler ( 9 adet denek, A+DMSO)

5. GRUP: Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulmayıp 3 mg/kg/gün ip yoldan rolipram ile tedavi edilen denekler (7 adet denek, K+R)

6. GRUP: Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulan ve 3 mg/kg/gün ip yoldan rolipram ile tedavi edilen denekler (7 adet denek, A+R)

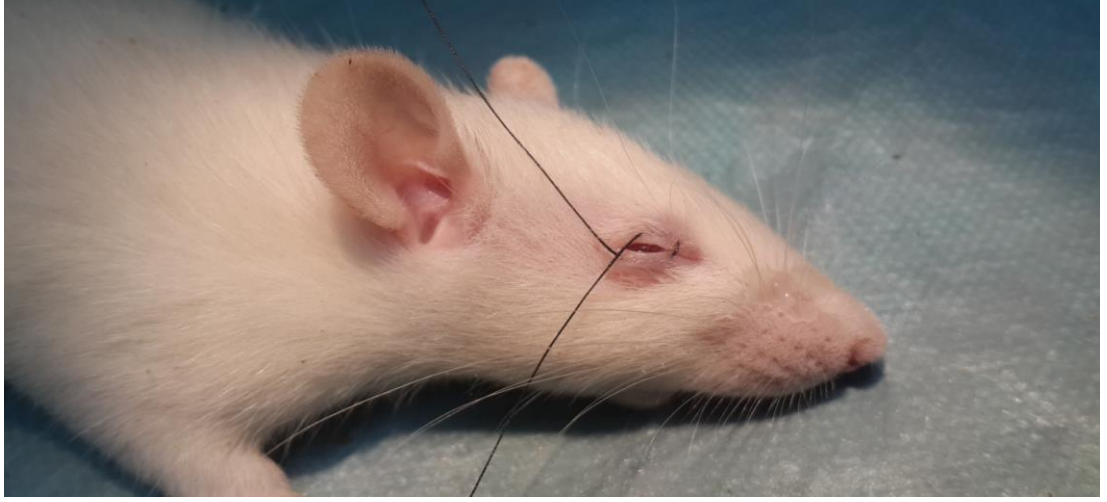
Deneysel monoküler deprivasyon oluşturulmasından 10 gün sonra tüm gruplara davranış deneyleri yapıldı. Sonrasında ratlara dekapitasyon, visüel korteksin çıkarılması işlemleri ve elde edilen dokuda ELİSA yöntemi ile BDNF/CREB çalışılması işlemleri gerçekleştirildi.

### **3.2. Deneysel Monoküler Deprivasyon Modeli**

Ratlara intraperitoneal ketamin hidroklorid (70mg/kg) ksilazin hidroklorid (3.5 mg/kg) ve asepromazin maleat (0.7 mg/kg) uygulanarak genel anestezi sağlandı.(205) 25 günlük ratların sağ göz kapakları 6/0 ipek kullanılarak 2 ya da 3 matress sütür ile sütüre edilerek (Şekil 6) monoküler deprivasyon oluşturuldu. Sütürler kapak gelişimini engellemek için gergin yapılmadı.(33, 205) Cerrahi mikroskop olarak Topcon OMS 75 kullanıldı. Sütürasyon sonrası kapak kenarlarına günde iki kez kemisetin pomad uygulandı. 20 gün boyunca göz kapakları kapalı tutuldu. Deprivasyon sürecini 25-45. günler arası planlamamızın nedeni, daha önce VEP ile desteklenmiş çalışmalarda ratlardaki kritik periyodun bu zaman aralığında gösterilmiş olmasıdır.(9, 210, 211)

Deprivasyon süresince sütürler günlük olarak kontrol edildi. Karanlık siklusu sırasında sütürlerini açan deneklerin göz kapakları yeniden anestezi altında sütüre edildi. Aydınlik siklusunda kapakları açılan deneklerin çalışma dışı bırakılması planlandı. Postnatal 46 günlük deneklerin kapak sütürleri açılarak intraperitoneal rolipram tedavisine başlandı.

**Şekil 6.** Monoküler deprivasyon ambliyopisi oluşturulması için sağ göz kapaklarının sutürasyonu



### **3.3. İlaç Uygulanması**

Her gün aynı saatte (7.30-9.30) tek doz 3 mg/kg/gün Rolipram (Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, R6520, 25 mg ) %2 DMSO ve salin ile çözülerek 0.4ml/200g. olacak şekilde intraperitoneal yoldan enjeksiyon ile 10 gün boyunca verildi.(162) 10. günün sonunda tedavi sonlandırıldı.

### **3.4.Davranış Deneyi**

4. hafta sonunda ratlar kameraya alınarak görsel fonksiyonlarının ve yine görsel ve uzaysal bellek fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirileceği yükseltilmiş artı labirent testi, Morris su labirenti testi, yeni obje tanıma testi yapıldı.

#### **3.4.1.Yükseltilmiş Artı Labirent Testi**

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolları 50x10 cm boyutlarında ve kapalı kolları 50x10x40 cm boyutlarında olan ve yerden yüksekliği 50 cm olan labirent kullanılmıştır. Bu labirentin açık kolları beyaz, kapalı kolları siyah renklidir. Açık kolların dış kısımlarında 1 cm yüksekliğinde pleksiglas duvar vardır.

Yükseltilmiş artı labirent testi iki aşamalı olarak yapılır. Birinci aşama, ön kazanım/öğrenim(acquisition) periodudur. İkinci aşama ise bir gün önce kazanım/öğrenme periodunda, öğrenilen ve depolandığı düşünülen bilginin, 24 saat sonra öğrenilmiş olacağı ve anımsanacağı varsayılan retansiyon periyodudur (retention period).

Çalışmamızda ilaçların uygulamasının ardından birinci gün denekler yükseltilmiş artı labirentin açık kollarından birinin ucuna konulacaklar. Sıçanın karanlık kollardan birine girmesi için gerekli süre kaydedilecek (GS1). Karanlık bölüme geçen sıçanlar kafeslerine geri konurlar. 90 sn içerisinde karanlık bölüme geçmeyen sıçanlar deney dışı bırakılırlar. Bu uygulamadan tam 24 saat sonra sıçanlar tekrar açık kollardan birinin ucuna konulur ve karanlık kollardan birine girmesi için gerekli süre kaydedilir (GS2). Bu testte GS2 değerinin GS1 değerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olması deneklerin öğrendiğinin bir kanıtı olarak kabul edilmektedir.



**Sekil 7: Yükseltilmiş artı labirent testi deney düzeneği**

#### **3.4.2. Morris Su Labirenti Testi (Morris Water Maze, MWM)**

Sıçan ve fare gibi hayvanlarda hipokampusu bağlı mekansal öğrenme ve bellek araştırmaları için oldukça yaygın olarak kullanılan bir metoddur (Morris 1984). Morris su labirenti yaklaşık 120 cm çapında dairesel bir tanktır. Bu tank 14 cm yüksekliğe kadar küçük siyah bilyeler ile opaklaştırılmış ılık su (25°C) ile doldurulmuştur. Havuz çok aydınlık olmayan, değişik ve sabit görsel işaretlerle (beyaz-siyah renklendirilmiş poster, halojen lamba, kamera, gözlemci vb.) donatılmış ses geçirmeyen geniş bir ortama yerleştirilmiştir. Deneyleri yapan kişinin bu sabit çevrenin bir parçası olduğu varsayıldığı için deneyler sırasında hep aynı pozisyonda durması gerekmektedir.

Tank sanal olarak 4 kadrana bölünmüştür (B, H, G, D) ve bölünen dört parçadan herhangi birinin (B kadranı) ortasına, havuzun kenarından 20 cm. uzaklıkta, su seviyesinin 1 cm altında olacak şekilde, 9.2 cm çapında ve 45 cm yüksekliğinde şeffaf pleksiglastan yapılmış gizli bir kaçış platformu yerleştirilmiştir.

Hayvanların eğitilmesi günde 3 deneme yapılarak 5 gün sürmüştür. Denemelerde fare yüzü havuzun merkezine bakacak şekilde havuzun çevresinde rastgele seçilmiş üç farklı (D, H, G) , ama tüm denekler için aynı olan noktalardan havuza bırakılır. Havuza bırakılma yerlerinin sırası deney boyunca her gün sistematik şekilde değiştirilmiştir. Bırakılma yerlerinin sırası 1.gün = H-G-D, 2.gün= D-H-G, 3.gün=G-D-H, 4.gün=D-G-H, 5.gün=G-H-D (harfler her bir kadranın ortasındaki başlangıç noktasını göstermektedir) şeklinde değişmektedir. Hayvanlar suya bırakıldıktan sonra platformu bulana kadar veya 60 saniye beklenmiştir. Platforma çıktıktan sonra hayvana 60 saniye platformda oturma izni verilir.

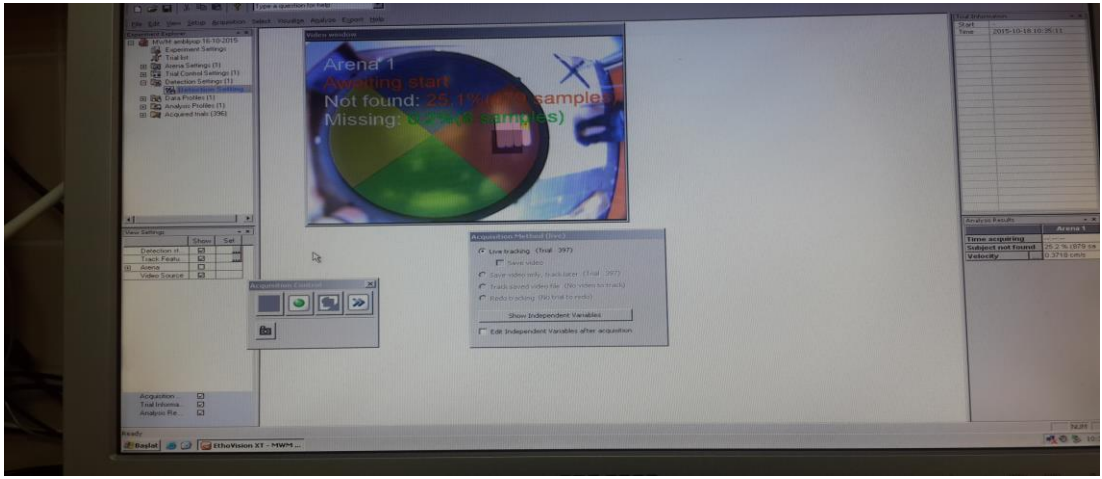
Sıçanın havuzdaki hareketleri havuzun tüm çapına odaklanmış video kamera ve görüntülü analiz yapan bilgisayar sistemi (Etovizyon 3.1 video analiz sistemi-Noldus) kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametreler şunlardır: (a) farenin bırakıldığı noktadan platforma ulaşmaya kadar geçen süre (latans) (b) farenin ortalama yüzme hızı (c) farenin bırakıldığı noktadan platforma ulaşmaya kadar yüzülen mesafe (d) her bir kadranda harcanan zaman (e) yüzerken izlenen yol (güzergah).

Sıçanlar Morris su labirentinde 5 günlük oturumlar süresince eğitilmiştir: alıştırma eğitimi (familiarisation session) =S1 ve öğrenme eğitimleri (acquisition session)=S2, S3, S4, S5. 5 ardışık oturum her gün 9:00-14:00 saatleri arasında yapılmıştır. Deneyin ilk günü yapılan alıştırma eğitiminde, kaçış platformu su seviyesinin 1cm. yukarısına yerleştirilmiştir. Öğrenme eğitimleri süresince, platform su yüzeyinin 1cm. altına yerleştirilmiştir.

Normalde, hayvan gizlenmiş platformun yerini görsel işaretleri kullanarak öğrendiği için, bırakıldığı noktadan platforma ulaşmaya kadar geçen süre öğrenme eğitimleri süresince kısalmıştır. Hayvanın görsel işaretleri kullanarak öğrenme derecesini ölçmek için son öğrenme eğitiminin bitiminde, platform kaldırılarak yer tercihi testi

uygulanmıştır (boş deneme). Bu test öğrenme eğitiminden 24 saat sonra yapılmıştır ve hayvanın 60 saniye içinde daha önce platformun bulunduğu bölgede diğer bölgelere nazaran ne kadar yüzdüğü kaydedilmiştir. Platformun yerini iyi öğrenmiş bir sıçanın, harcanan zaman/yolun en az %35'ini platformun bulunduğu bölgede geçirmesi beklenir

Şekil 8. Morris Su Labirenti Deney Düzenegi





## **Sekil 9: Morris Su Labirenti Deneyinde Etovizyon ile Görüntü Kaydedilmesi**

### **3.4.3. Yeni Objeye Tanıma Testi (Novel Object Recognition Test, NOR)**

Sıçanda görsel tanıma belleği, yeni objeye tanıma testi (Ennaceur ve Delacour 1988) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu testte kullanılan cihaz 40 cm çapında ve 50 cm yüksekliğinde, PVC'den yapılmış dairesel açık bir alan olup, duvarlarından birine siyah- beyaz çizgili (30x20 cm) bir plaka yerleştirilmiştir. Zemin, biri merkezi olmak üzere, yedi eşit parçaya ayrılmış ve 100 lux şiddetinde sabit bir ışık ile aydınlatılmıştır. Deneyler ses-izolasyonlu bir odada yapılmıştır.

Yeni objeye tanıma testi 3 denemeden oluşmaktadır: alıştırma (habituation), eğitim (training) ve hatırlama (retention). Sıçanlar ortamda herhangi bir objeye yokken, 5 dakika süreyle aletin merkezine konularak, ortama alıştırılmıştır (alıştırma denemesi). Alıştırma denemesinden 30 dakika sonra, iki aynı objeye (daire ve muz) simetrik olarak aletin zemininden 10 cm yukarıya yerleştirilmiş ve sıçan aletin içine eğitim denemesi (T1) için konmuştur. Objelerin yeri ve sırası her sıçan için her denemede rastgele olarak belirlenmiştir. Özel bir objeye veya konuma olabilecek tercihten dolayı o tarafa yönelmeyi en aza indirmek için her iki objeye ve değişik konumları dengeli bir şekilde kullanılmıştır. Daha sonra sıçan aletin merkezine konmuş ve iki objeyi incelemek için harcadığı süre 5 dakika boyunca kaydedilmiştir. Kokuya bağlı olumsuz etkileri engellemek için, alet her denemeden sonra temizlenmiştir.

Bir objenin incelenmesi, sıçanın burnunu objeye en fazla 1cm lik mesafeye sokması ve/veya burnu ile objeye dokunması olarak tanımlanmıştır. Sıçan, ilk objeye inceleme denemesinden sonra kafesine geri konmuştur. Eğitim denemesinden 2 saat sonra, sıçan 2. deneme (T2, hatırlama fazı) için, biri bildik (referans) ve diğeri yeni olmak üzere 2 farklı objeye bulunan cihaza yeniden yerleştirilir. Eğitim denemesinde kullanılmayan objeye hatırlama denemesinde yeni objeye olarak kullanılmıştır. Daha sonra hayvanların 5 dakika boyunca objeleri serbest olarak incelemesine izin verilmiş ve her bir objeyi incelemek için harcanan zaman kaydedilmiştir. Görsel tanıma belleğinin sağlam olması durumunda sıçanların yeni objeyi incelemek için

daha çok zaman harcaması beklenir (Ennaceur ve Delacour 1988). Yeni objeyi incelemek için harcanan zamanın, objeleri incelemek için harcanan toplam zamana bölünmesi ve bunun 100 ile çarpılması ile bir oran indeksi hesaplanır. Oran indeksinin artması daha iyi görsel bellek retansiyonunu gösterir.

Yeni obje tanıma testi hayvanların lokomasyonunu da ölçmeye olanak verir. Sıçanın lokomasyonu zemindeki 7 eşit bölgenin birinden diğerine geçiş sayısı bilgisayara kaydedilerek değerlendirilmiştir.

#### **Sekil.10:Yeni Objeye Tanıma Denevi Düzenegi –Objeler**



#### **3.4.4. Lokomotor aktivite ve anksiyete değeriendirilmesi**

Gruplar arasında oluşabilecek yanlış pozitif ve negatif sonuçların dışlanabilmesi için, yeni obje tanıma testinin ilk denemesinde, sıçanların 40 cm çap, 30 cm yüksekliğindeki 7 eşit parçaya ayrılmış dairesel açık alanda lokomotor aktivite ve anksiyeteleri değerlendirildi. 5 dakikalık süre boyunca açık alandaki eşit bölmeler arasındaki yer değiştirme sayısı kaydedilerek lokomotor aktivite, açık alanın orta kısmında geçirilen süre kaydedilerek anksiyete değerlendirildi.

### **3.5. Dekapitasyon, vizüel korteks çıkarılması ve ELİSA testi**

Tüm deneklere, eterli kapalı kutu içerisinde bekletildikten sonra dekapitasyon ve rat beyin atlasına bakılarak vizüel korteks çıkarılması işlemi uygulandı. (G.Paxinos, C.Watson, The Rat Brain,2007)

**Doku homojenizasyonu:** Rat vizüel korteks dokuları tartılıp, üzerine 1/10 oranında PBS (0,01 M / pH 7,4) eklenerek homojenize edildi. Homojenatlar 5 dk 5000g'de santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı ve eppendorflara alınarak -40°C de analiz edilecek zamana kadar saklandı.

**Protein tayini:** Dokuda total protein tayini Lowry modifiye metoduyla spektrofotometrik olarak yapıldı.( E.F. Hartree. Determination of protein: A modification of the lowry method that gives a linear photometric response. Analytical Biochemistry Volume 48, Issue 2, August 1972, Pages 422-427).

Doku BDNF ve CREB düzeyleri ELISA yöntemiyle üretici talimatlarına uygun olarak çalışılıp, ELx800 Universal Microplate Reader BIO-TEK INSTRUMENTS,INC ile okutuldu(Elabscience, creb rat elisa/96 test, bdnf rat elisa/96 test, Wuhan P.R.C).Doku BDNF ve CREB düzeyleri, doku protein düzeylerine oranlanarak sonuçlar elde edildi.

### **3.6. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirmede SYSTAT 13 programı kullanıldı.

Yükseltilmiş artı labirent testinde grupların kendi içlerinde TL1(sn) ve TL2(sn) değerlerinin kıyaslamaları parametrik Student-t testi kullanılarak yapıldı.

Grupların TL1 ve TL2 değerlerinin birbirleriyle kıyaslamasında ise parametrik ANOVA, post hoc Tukey testi kullanıldı.

Morris su labirenti testinde her günkü gruplar arasındaki kaçış latansı (sn), değerlerinin birbirleriyle kıyaslamasında parametrik ANOVA, post hoc Tukey testi kullanıldı. Grupların kendi içlerinde 1. ve 5. günkü kaçış latansı değerlerinin kıyaslamaları parametrik Student-t testi kullanılarak yapıldı. Morris su labirenti testinde boş denemede gruplar arasındaki, kaçış platformu kadranında harcanan zaman (sn), platforma ortalama uzaklık (cm) ve yüzme hızı (cm/sn) değerlerinin kıyaslanmasında parametrik ANOVA, post hoc Tukey testi kullanıldı.

Yeni obje tanıma testinde gruplar arasındaki, 1. ve 2. denemede ki toplam obje araştırma süresi ile 2. denemede ki oran indeksi (%) değerlerinin kıyaslanmasında parametrik ANOVA, post hoc Tukey testi kullanıldı.

Açık alan testinde lokomotor aktivitenin ve anksiyetenin değerlendirilmesi için, gruplar arasındaki toplam yer değiştirme sayısı ve orta alanda harcanan zamanın değerlendirilmesinde parametrik ANOVA, post hoc Tukey testi kullanıldı.

BDNF/CREB protein analizinde parametrik ANOVA, post hoc Tukey testi kullanıldı.

Sonuçlar “ortalama  $\pm$  SH” olarak verildi. Tüm istatistiksel testlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

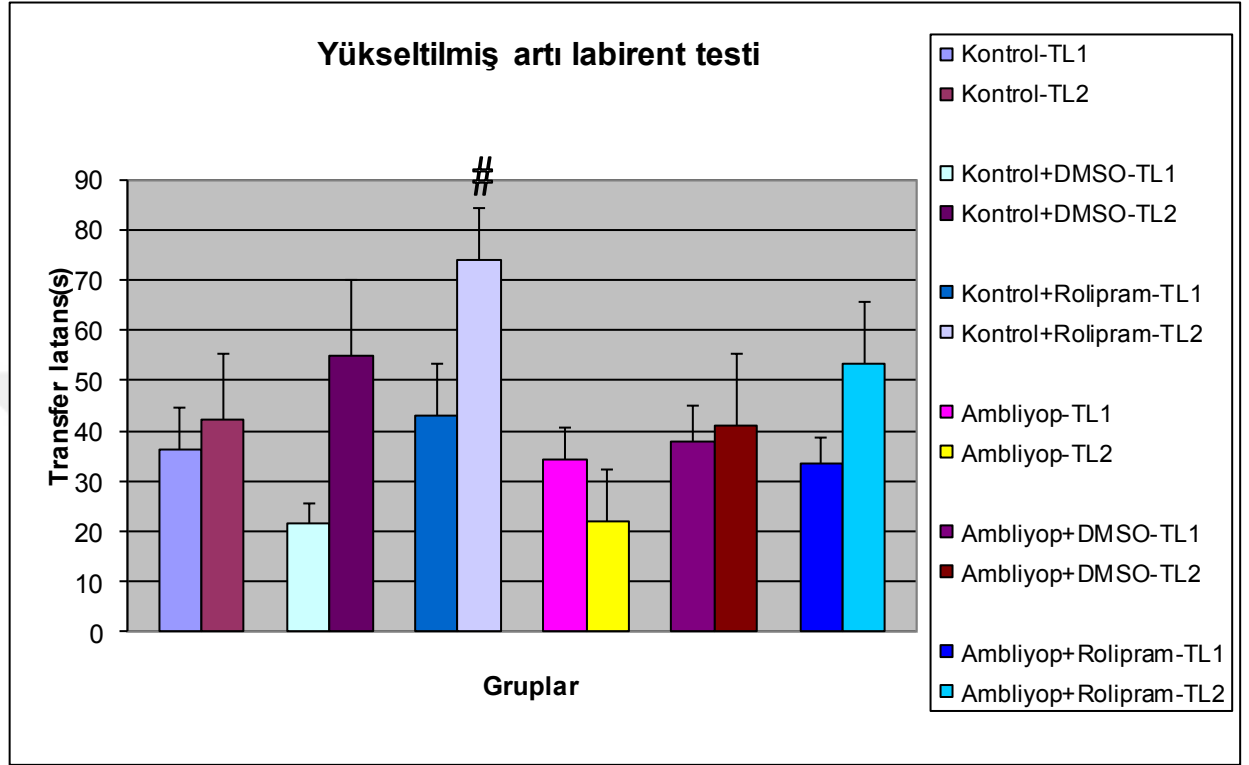
### **4.1. Sıçanların demografik özellikleri :**

Sıçanların ortalama ağırlıkları 150-200 gram arasındaydı. Çalışma süresince tüm sıçanlar kilo aldı. Davranış bozukluğu ve iştah kaybına dair bir bulgu saptanmadı.

### **4.2. Grupların yükseltilmiş artı labirent testinde bellek üzerine etkileri**

Tüm gruplar arasında 1. gün geçiş süresi (TL1) değerleri [tek yönlü ANOVA;  $F(5,35)=0.98$ ;  $p=0.43$ ; Şekil 11] ve 2. gün geçiş süresi (TL2) değerleri [tek yönlü ANOVA;  $F(5,35)=1.92$ ;  $p=0.11$ ; Şekil 11] karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Her grup için TL1 ve TL2 değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında ise

diğer gruplar için anlamlı fark yok iken, kontrol+rolipram grubunda 2. günkü geçiş süresi değerinin anlamlı olarak uzadığı görüldü [student-t test;  $t=4.70$ ;  $p=0.005$ ; şekil 11]



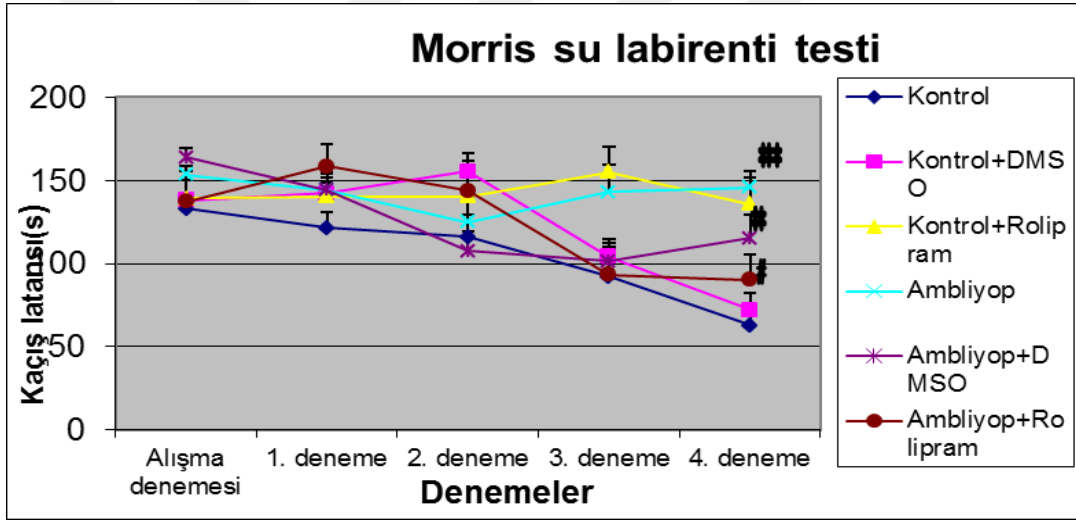
**Şekil 11.** Yükseltilmiş artı labirent testinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının TL1 ve TL2 değerleri. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM olarak verilmiştir. # $p<0.05$ , TL1-TL2 değerlerinin kıyaslaması

#### **4.3. Grupların Morris su labirenti testinde görsel işaretlerle ilişkili uzaysal bellek üzerine etkileri**

Kontrol sıçanları 5 günlük eğitim oturumunun sonunda kaçış platformunun yerini bulmayı iyi bir şekilde öğrendiler. Boş denemede, her bir kadranda harcanan zaman 60s. boyunca ölçüldü. Kontrol sıçanlar kaçış platformu kadrانını diğer kadrانlardan daha çok tercih ettiler ve kaçış platformu kadrانında komşu kadrانlardan daha fazla zaman harcadılar.

Grupların 5 gün süreyle kaçış platformunu bulmak için harcanan zaman üzerine etkisi gruplar arasında değerlendirildiğinde 4. oturumda gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür [Tek yönlü ANOVA; Alışma denemesi;  $F(5,44)=1.45$ ;  $p=0.22$ ; 1. oturum;  $F(5,44)=1.37$ ;  $p=0.25$ ; 2. oturum;  $F(5,44)=1.77$ ;  $p=0.13$ ; 3. oturum;

F(5,44)=3.19; p=0.01; 4. oturum; F(5,44)=7.68, p<0.001; Şekil 12]. 4. oturum sonunda amliyop (p<0.001) ve kontrol+ rolipram (p<0.01) gruplarında yalnız kontrol grubuna göre kaçış latansının anlamlı olarak uzadığı, amliyop+rolipram grubunda ise yalnız amliyop grubu ile karşılaştırıldığında kaçış latansının anlamlı olarak kısaldığı görüldü (p<0.05) [Tek yönlü ANOVA post hoc Tukey's test; şekil 11]. Her grubun ilk ve son günlük değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında amliyop [t=0.66; p=0.51] ve kontrol+rolipram [t=0.14; p=0.88] grupları arasında anlamlı fark olmadığı, diğer grupların ise deneyi anlamlı olarak öğrendiği görüldü [kontrol(t=5.54; p<0.0001; kontrol+DMSO (t=4.28; p=0.0006); amliyop+DMSO (t=3.15; p=0.006); amliyop+rolipram (t=2.31; p=0.03); student-t test; şekil 12].



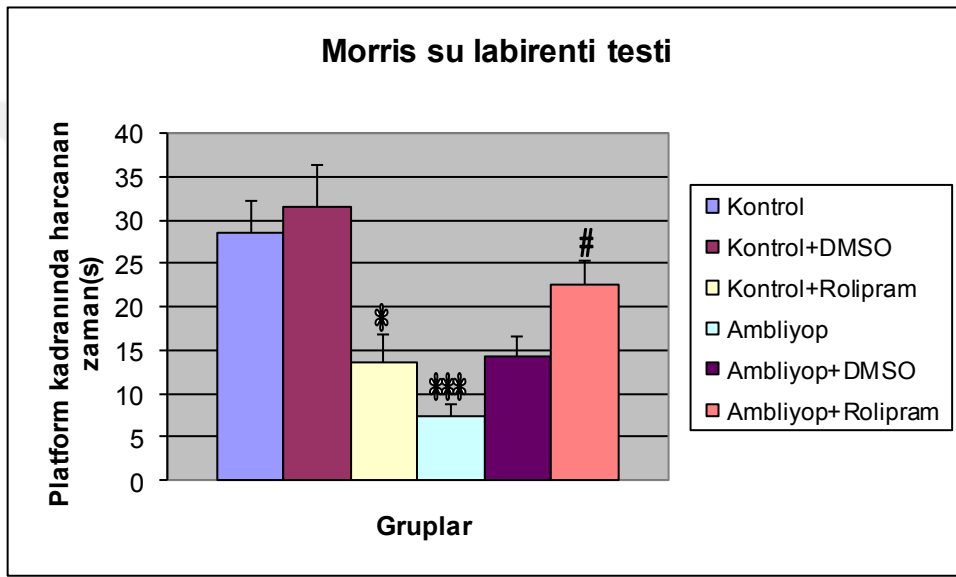
**Şekil 12:** Morris su labirenti testinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, amliyop, amliyop+DMSO, amliyop+rolipram gruplarının kaçış platformunu bulmak için harcanan zaman (kaçış latansı). Sonuçlar ortalama ± SH olarak verilmiştir.

\*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#p<0.05 amliyop grubu ile karşılaştırıldığında

Deneyin 6. günü yapılan boş denemede kaçış platformu kadranında harcanan zaman (tek-yönlü ANOVA, F(5,44)=8.85; p<0.0001) ve kaçış platformuna ortalama uzaklık (tek-yönlü ANOVA F(5,44)=7.90; p<0.0001) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (şekil 13, 14). Amliyop (p<0.001) ve kontrol+ rolipram (p<0.05) gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platform kadranında harcanan

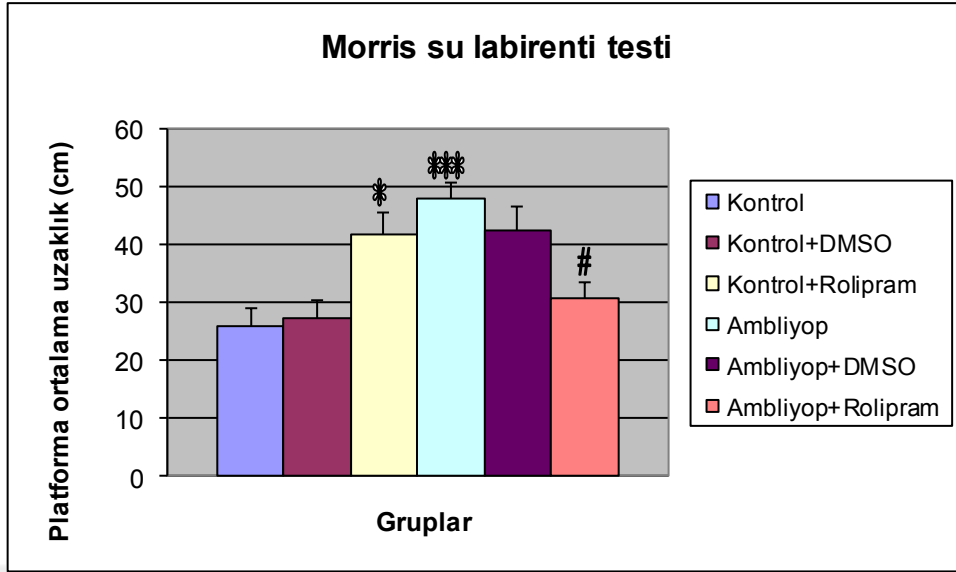
zamanın anlamlı olarak kısaldığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak uzadığı görüldü ( $p<0.05$ ) [Tek yönlü ANOVA post hoc Tukey's test; şekil 13]. Ayrıca boş denemede ambliyop ( $p<0.001$ ) ve kontrol+ rolipram ( $p<0.05$ ) gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak arttığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0.05$ ) [Tek yönlü ANOVA post hoc Tukey's test; şekil 14].



**Şekil 13:** Morris su labirenti testinin boş denemesinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının kaçış platformu kadranında harcanan zaman. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.

\* $p<0.05$ ; \*\*\* $p<0.001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

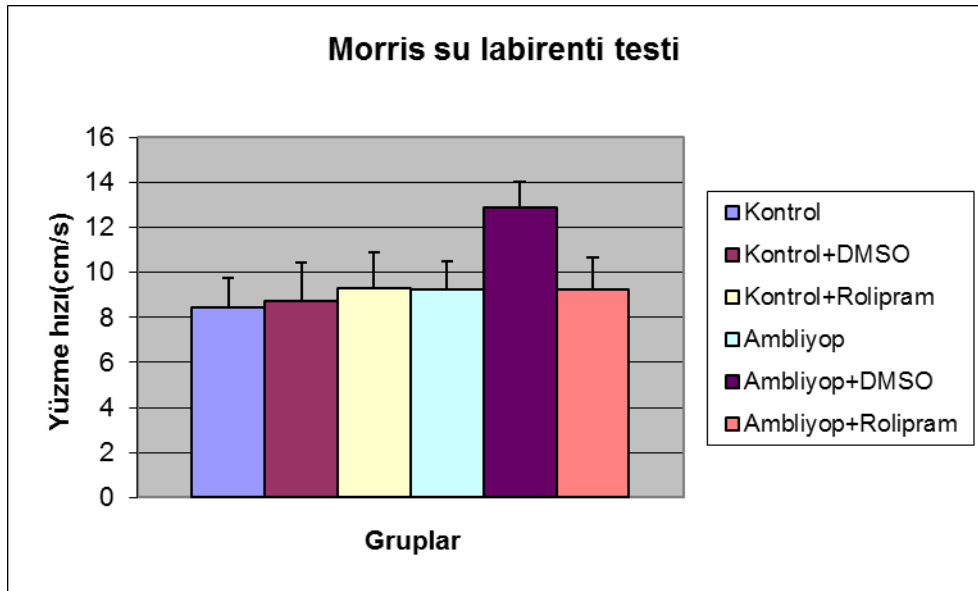
# $p<0.05$  ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında



**Şekil 14:** Morris su labirenti testinin boş denemesinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının platforma ortalama uzaklıkları. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.

Boş denemede hayvanların su labirentindeki yüzme hızları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tek-yönlü ANOVA,  $F(5,44)=1.41$ ,  $p=0.23$ ; Şekil 15).

\* $p<0.05$ ; \*\*\* $p<0.001$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında # $p<0.05$  ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında



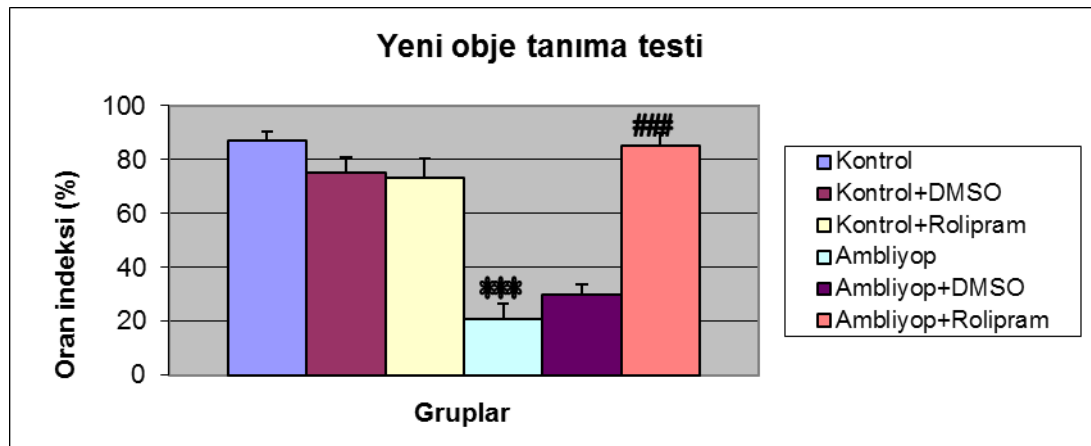


**Şekil 15:** Morris su labirenti testinin boş denemesinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının yüzme hızları. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.

#### **4.4. Grupların yeni obje tanıma testinde görsel bellek üzerine etkileri**

Kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının yeni obje tanıma testinde oran indeksi (OI) üzerine etkileri şekil 16’de verilmiştir. Tüm gruplar arasında OI (oran indeksi) açısından fark bulunmuştur (tek-yönlü ANOVA,  $F(5,44)=31.68$ ,  $p<0.0001$ ; Şekil 16). Ambliyop ( $p<0.001$ ) grubunda yalnız kontrol grubuna göre oran indeksi anlamlı olarak azalmış, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında oran indeksi anlamlı olarak artmıştır ( $p<0.001$ ) [Tek yönlü ANOVA post hoc Tukey’s test; şekil 16]. Rolipram kontrol grubunda oran indeksini değiştirmemiştir ( $p>0.05$ ; şekil16).

Kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının yeni obje tanıma testinde 1. deneme (T1) [tek yönlü ANOVA;  $F(5,44)=1.57$ ;  $p=0.18$ ; Tablo 2] ve 2. deneme (T2)’deki [tek yönlü ANOVA;  $F(5,44)=1.49$ ;  $p=0.21$ ; Tablo 2] objeleri toplam inceleme süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.



**Şekil 16:** Yeni obje tanıma testinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının oran indeksi (%). Sonuçlar ortalama  $\pm$  SH olarak verilmiştir.

\*\*\*p<0.001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

###p<0.001 ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında

<b>Yeni obje tanıma testi (Gruplar)</b>	<b>Toplam T1 inceleme süresi (s)</b>	<b>Toplam T2 inceleme süresi (s)</b>	<b>Oran indeksi (%)</b>
<b>Kontrol</b>	25.17 $\pm$ 3.19	17.43 $\pm$ 2.43	86.88 $\pm$ 3.66
<b>Kontrol+DMSO</b>	15.04 $\pm$ 3.16	16.62 $\pm$ 4.18	75.11 $\pm$ 5.56
<b>Kontrol+Rolipram</b>	15.88 $\pm$ 1.85	11.67 $\pm$ 4.14	73.14 $\pm$ 7.16
<b>Ambliyop</b>	19.70 $\pm$ 3.21	14.28 $\pm$ 2.85	20.66 $\pm$ 5.99***
Ambliyop+DMSO	19.64 $\pm$ 3.58	16.04 $\pm$ 2.30	29.66 $\pm$ 4.17
Ambliyop+Rolipram	24.72 $\pm$ 4.50	25.69 $\pm$ 5.70	85.14 $\pm$ 4.66###

**Tablo 2:** Kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının yeni obje tanıma testinde 1. deneme (T1) ve 2. deneme(T2)'deki objeleri toplam inceleme süreleri ve oran indeksi

#### **4.5. Grupların lokomasyon ve anksiyete üzerine etkileri**

Açık alan testinde kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının 7 eşit parçaya ayrılmış açık alanda 5 dakika boyunca yer değiştirme sayısı [Tek yönlü ANOVA;  $F(5,44)=1.94$ ;  $p=0.10$ ; Tablo 3] ve orta alanda harcanan süreye [Tek yönlü ANOVA;  $F(5,44)=1.10$ ;  $p=0.37$ ; Tablo 3] bakılmış ve anlamlı farklılık görülmemiştir.

<b>Açık alan testi (Gruplar)</b>	<b>Yer değiştirme sayısı</b>	<b>Orta alan süresi (s)</b>
<b>Kontrol</b>	20.77±2.28	42±8.01
<b>Kontrol+DMSO</b>	29.22±3.14	46.77±8.78
<b>Kontrol+Rolipram</b>	20±3.00	38.57±14.04
<b>Ambliyop</b>	24±3.19	42±8.01
<b>Ambliyop+DMSO</b>	26.33±2.85	60.22±7.36
<b>Ambliyop+Rolipram</b>	30.85±3.90	59.28±18.01

**Tablo 3:** Kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının açık alan testinde toplam yer değiştirme sayısı ve orta alanda harcanan süre üzerine etkileri

#### **4.6. Grupları ELİSA Yöntemiyle CREB ve BDNF Protein Sonuçları**

<b>Elisa testi (Gruplar)</b>	<b>BDNF (pg/mg protein)</b>	<b>CREB (pmol/mg protein)</b>
<b>Kontrol (n=9)</b>	27.96±1.79	331.54±26.35
<b>Kontrol+DMSO (9)</b>	20.58±1.18	390.68±61.21
<b>Kontrol+Rolipram (7)</b>	23.49±3.03	254.69±21.86
<b>Ambliyop (9)</b>	18.95±0.63*	273.30±24.93
<b>Ambliyop+DMSO (9)</b>	23.97±1.55	336.06±35.24
<b>Ambliyop+Rolipram (7)</b>	31.29±2.99#	318.42±23.79

**Tablo.4:** Kontrol, kontrol+DMSO, kontrol+rolipram, ambliyop, ambliyop+DMSO, ambliyop+rolipram gruplarının ELİSA testiyle BDNF ve CREB protein sonuçları

BDNF sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. [F(5,44)=5.75; p=0.0004]. Ambliyop grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma vardı (\*p<0.05). Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki azalmayı geri çevirdiği görüldü. (#p<0.001)

CREB sonuçları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmadı. [F(5,44)=1.73; p=0.14] Ancak CREB sonuçları değerlendirildiğinde beklenildiği şekilde Ambliyop grubu ortalamasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma vardı. En düşük CREB ortalamasına sahip grup kontrol+rolipram grubuydu. Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki azalmayı nerdeyse kontrol seviyesinde geri çevirdi, ancak bu sonuç anlamlı çıkmadı.

## 5. TARTIŞMA.

Günümüzde kesin bir tedavisi olmayan erişkin ambliyopisinde çalışmalar sürmektedir. Uzun süreli göz kapatma sonucu(210), gören gözün kaybı(211), katarakt veya travmaya (212) bağlı olarak görmenin azalması durumlarında ambliyopik yetişkinlerde görme keskinliği artışı bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında erişkinlerde vizüel korteks plastisitesinin sağlanabileceği düşünülmektedir.

Ambliyopinin fizyolojik ve anatomik olarak yarattığı değişiklikler gösterilmiş olsa da altta yatan moleküler mekanizma kısmen aydınlatılmıştır.(138) Kinasların aktivasyonu ile ERK/MSK/CREB kaskatı aktifleşmekte, PDE4 inhibisyonu ile CREB artışı sağlanmaktadır. CREB fonksiyonunun oküler dominans plastisite için kritik derecede gerekli olduğu(134, 213, 214.) monoküler deprivasyon oluşturulduğunda kalsiyum-cAMP ile düzenlenen sinyal yolağının aktive olduğu, monoküler deprivasyonda vizüel kortekste CREB ekspresyonunun arttığı ve fizyolojik plastisiteyi sağladığı gösterilmiştir. İyi bilinen bir transkripsiyon faktörü olan CREB oluşumu sonucu histon asetilasyonu ve fosforilasyonu meydana gelerek plastisiteyi sağlayan genler aktive olmakta ve oküler plastisitede sağlanmaktadır.(132-134).CREB, cAMP ile indüklenen transkripsiyonun primer mediyatörüdür. Öğrenme ve hafıza regülasyonunda rol almaktadır. cAMP analoglarının uygulanması ile spinal

aksonlarda rejenerasyon indüklenmekte(165) ve miyelin inhibitörlerinin neden olduğu inhibisyonu azalmaktadır.(161) Dolayısıyla rolipram gibi nöronlardaki cAMP düzeyini arttıran farmakolojik ajanların rejenerasyon kabiliyetini de arttırdığı böylece öğrenme, bellek ve ambliyopide düzeltici etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çevresel zenginleştirmenin hem öğrenme-bellek hem de okuler dominans plastisite üzerindeki olumlu etkisini(112-114) de düşünecek olursak, öğrenme ve belleğin görme ile ilişkili olduğu , böylece rolipramın ambliyop ratlarda etkili olup olmadığını anlamak için biyokimyasal analiz ile birlikte davranış testleri de yapılması uygun görülmüştür. Yaş ilerledikçe CREB indüksiyonunun dramatik olarak azaldığı bildirilmiştir.(133).Bunların yanında CREB in görsel stimülasyon ile gençlerde artarken erişkinlerde artmadığı ve farklı yaşlarda farklı yolların etkili olabileceği bildirilmiştir. (215)

Okuler dominans plastisitesi için minimal bir inhibisyon gerekmektedir. Bu da GABA ile sağlanmaktadır. GABAerjik nöronların maturasyonu ise BDNF ile sağlanmaktadır.(216,217)Yine yapılan başka bir çalışmada BDNF infüzyonunun plastisitenin indüklenmesinde rol aldığı ve bunun da GABA azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.(217) Huang ve ark. GABAerjik nöronların maturasyonunun BDNF tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir.(103,104) BDNF, DNA metilasyonu ve/veya histonların posttranslasyonel modifikasyonuna neden olmakta ve nöral plastisite sağlanmaktadır. BDNF artışı histon deasetilaz enzimini azaltmakta ve histon asetilasyonunu artırmaktadır. (129) Histon deasetilaz inhibitörleri olan valproik asit, trichostatin A ve sodyum bitürat'ın uzun dönem intraperitoneal kullanımı sonucu deprive erişkin ratlarda görme keskinliği artışı olduğu davranışsal ve elektrofizyolojik testlerle gösterilmiştir.(127,128)Ayrıca CREB ve BDNF nin toksik maddelere bağlı maruziyet sonucu hafıza kaybının geri döndürülmesinde rolü olduğu gösterilmiştir.(218)

Rolipramın BDNF artışı, cAMP/PKA/CREB aktivasyonu ve miyelin inhibisyonu yolu ile oküler plastisite üzerinden ambliyopi tedavisinde etkili olabileceği düşünüldü. Rolipramın sinaptik plastisite üzerinde rol aldığı(206) ,nöronal rejenerasyonu arttırdığı (160, 170, 205), öğrenme ve bellek fonksiyonlarını davranış testlerinde arttırdığı(162, 190-193,197,198) gösterilmiştir. Erişkin ambliyopi tedavisinin de bir çeşit yeniden öğrenme olduğu düşünülmektedir. Bu

bilgiler ışığında rolipramın görsel maturasyon olarak yetişkin kabul edilen normal ve ambliyop ratlarda etkinliği biyokimyasal ve davranışsal olarak değerlendirildi.

Ambliyop grubunun BDNF değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma vardı .Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki azalmayı geri çevirdi .CREB sonuçları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmadı. Ancak CREB sonuçları değerlendirildiğinde beklenildiği şekilde Ambliyop grubu ortalamasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma vardı. En düşük CREB ortalamasına sahip grup kontrol+rolipram grubuydu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte davranış testleriyle uyumluydu; çünkü rolipramın normal hayvanlarda yükseltilmiş artı labirent ve Morris su labirenti testinde olumsuz etki yarattığı görüldü. Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki CREB azalmasını nerdeyse kontrol seviyesinde geri çevirdi, ancak bu sonuç anlamlı çıkmadı. İlaç doz ayarlanması, uygulama süresinin ayarlanması, hayvan sayısının artırılması veya ilacın etki etmesi için daha uzun süre beklenmesiyle CREB düzeyinde anlamlı artış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca CREB'in aktif formu olan fosfo-CREB de araştırılabilir ve primer visüel kortekste bu proteinler araştırılarak daha etkili bir araştırma yapmak mümkündür.

Çalışmamızın bir diğer ayağı ise erişkin ambliyop ratların ilaç uygulaması sonrası görme yetilerinde davranışsal olarak iyileşme olup olmadığını görme, görsel ve uzaysal bellek testleri yaparak anlamaya çalışmaktı. Grupların Morris su labirenti testinde görsel işaretlerle ilişkili uzaysal bellek üzerine etkilerine bakıldığında; 5 gün süreyle kaçış platformunu bulmak için harcanan zaman üzerine etkisi gruplar arasında değerlendirildiğinde 4. oturumda gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü.4. oturum sonunda ambliyop ve kontrol+ rolipram gruplarında yalnız kontrol grubuna göre kaçış latansının anlamlı olarak uzadığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında kaçış latansının anlamlı olarak kısaldığı görüldü. Her grubun ilk ve son günlük değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında ambliyop ve kontrol+rolipram grupları arasında anlamlı fark olmadığı, diğer grupların ise deneyi anlamlı olarak öğrendiği görüldü.

Deneyin 6. günü yapılan boş denemede kaçış platformu kadranında harcanan zaman ve kaçış platformuna ortalama uzaklık açısından gruplar arasında anlamlı fark

bulundu. Ambliyop ve kontrol+ rolipram gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak kısaldığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak uzadığı görüldü. Ayrıca boş denemede ambliyop ve kontrol+ rolipram gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak arttığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak azaldığı görüldü. Bu sonuçlar da bizi ambliyop grubunda rolipramın görme üzerine olumlu etkisi olduğunu ve bu etkinin çözücünden kaynaklanmadığı sonucuna götürmektedir. Ayrıca sonuçlara göre rolipram normal görme keskinliğine sahip ratlarda olumsuz etki yaratmaktadır. F.Akar ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada rolipramın Morris su labirenti testinde görsel işaretleri kullanarak uzaysal belleği artırmış olduğu gösterilmiştir(197).Yine Bing Gong ve arkadaşları Morris su labirenti testinde alzheimer hastalığı bulunan farelerde rolipramın bellek üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir.(204)

Yeni obje tanıma testinde görsel bellek üzerine etkilerine bakıldığında ise; tüm gruplar arasında OI (oran indeksi: son denemede yeni objeyi inceleme süresi/ iki objeyi inceleme süresi X 100 olarak ifade edilir) açısından fark bulunmuştur. Ambliyop grubunda yalnız kontrol grubuna göre oran indeksi anlamlı olarak azalmış, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında oran indeksi anlamlı olarak artmıştır. Rolipram kontrol grubunda oran indeksini değiştirmemiştir. Sonuçlara göre rolipramın normal görme keskinliğine sahip ratlarda herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Objeleri toplam inceleme süreleri değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Yine F.Akar ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada rolipramın yeni obje tanıma testiyle görsel hafıza üzerindeki etkileri araştırılmış ve etkili olduğu bulunmuştur.(198) Morris su labirenti ve yeni obje tanıma deneylerindeki rolipram bizim çalışmamızla kıyaslandığında çok düşük dozlarda kullanılmıştır. Ayrıca çalışmalardaki denekler ambliyop değildir ve sadece bellek değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda ratları ambliyop yaparak rolipramın görme üzerindeki etkisini de araştırmış olduk.

O. Mutlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda anti-psikotik ilaçların yeni obje tanıma testi ve Morris su labirenti testinde öğrenme-bellek üzerine normal fareler üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu, patoloji oluşturulmuş modellerde ise etkili olabileceğini buldular. (223,224) Yine antidepresanlarla yapılan çalışmalarda antidepresanlar normal farelerde belleği bozarken, belleği bozuk depresif hayvanlarda olumlu etki göstermiştir.(226) Ayrıca avrupada pek çok ülkede sıklıkla kullanılan homeopatik ilaçların temel etki mekanizması normal insanda oluşturduğu patolojiyi, hasta insanlarda düzeltmesi prensibine dayanmaktadır(227) Bütün bu bilgiler bizim çalışmamızda rolipramın kontrol grubunda davranış deneylerinde ve BDNF ile CREB protein seviyeleri üzerinde olumsuz etki gösterirken, ambliyop grubundaki olumlu etkisini kısmen açıklayabilir.

Çeşitli yollarla (MPA tedavisi, pikrotoksin tedavisi, çevresel zenginleştirme, kronik fluoksetin uygulanması, IGF-1 uygulanması, valproik asit uygulanması, kalori alımının kısıtlanması, karanlığa maruziyet) intrakortikal inhibisyonun azaltılması sonucu erişkin hayvanlarda vizüel korteks plastisitesinin rehabilitasyonu sağlanmıştır. Plastisite mekanizmasında inhibisyon da bulunmakta ve bu mekanizmada GABA rol almaktadır.(99) Sentez inhibitörü olan MPA veya GABA antagonisti olan pikrotoksinin oküler dominans plastisitesini reaktifte ettiği bulunmuştur.(100) GABA beyinde en fazla bulunan inhibitör nörotransmitterdir. Erişkin ratlarda GABA<sub>A</sub> reseptör ekspresyonunun azalmasıyla inhibitör/eksitator denge değişmekte ve vizüel kortikal plastisite reaktifte olmaktadır.(101, 102) GABAerjik nöronların alt tipi olan parvalbümin positif hücrelerin visüel plastisitede önemli rol oynadığı Fagiolini ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Huang ve ark. ise bu hücrelerin maturasyonunun BDNF tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir.(103,104) GABA'nın aynı zamanda sinaps gelişiminde de rolü vardır. GABA'erjik iletim antagonistleri pro-konvülzan etkileri nedeniyle FDA tarafından kullanımları onaylanmamıştır. Rolipramın ambliyopi modellerinde GABA üzerindeki etkisine yeni çalışmada bakılabilir. Ayrıca visüel kortekste ve görme yolağında GABA azalması sağlayabilecek ilaçlar ambliyopi tedavisinde araştırılmayı beklemektedir.



Glutamat ve ana reseptörü olan NMDA reseptörünün deprivasyon ambliyopisi, glokom, proliferatif vitreoretinopati, şaşılık, retinopatide rol oynadığını göstermiştir. Özellikle NMDA1 reseptörünün ambliyopi patogenezindeki (219) ve görme korteksi gelişimi ve plastisitesindeki rolü çok önemlidir.(220,214) Kritik dönemde NMDA reseptör sayısının pik yaptığı görülmüştür.(221) Yine Rolipramın ambliyopi modellerinde glutamat üzerindeki etkisine yeni çalışmada bakılabilir ve visüel kortekste ve görme yolağında Glutamat artışı sağlayabilecek ilaçlar ambliyopi tedavisinde araştırılabilir.

Dendritik spinler nöral aktivitedeki değişikliklere adapte olarak plastisiteleri değiştirmektedir.(173, 174) Artmış PSD kalınlığı sinaptik plastisitede bilinen en önemli komponenttir.(9) PSD bir protein kompleksidir. Monoküler deprivasyon oluşturulan gözün kontralateralindeki vizüel kortekste piramidal nöronlarda dendritik spin yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir.(9, 179)E.Emre ve ark. üniversitemizde yaptıkları çalışmada rolipramın ambliyop ratların visüel kortekslerindeki PSD üzerine etkileri araştırılmış,VEP testi çekilmiş ve etkili olduğu bulunmuştur.(225)

ECM elemanları da sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza ile ilgili proseslerde yer almaktadır.(123) Pizzorusso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erişkin hayvanlarda, Kondroitinas ABC kullanarak perinöral ortamda kondroitin sülfat proteoglikan artışı sağlayarak oküler dominansta değişim olduğunu, Mataga ve arkadaşlarının ise yaptıkları çalışmada monoküler deprivasyon uygulanmış hayvanlarda tPA uygulanmasıyla kaybolan dentritik spin dansitesinin normale döndüğü gösterilmiştir.(125,126)Rolipramın ambliyop modellerinde ECM elemanları üzerindeki etkisine ileriki çalışmalarda bakmak mümkündür.

Parkinson tedavisinde kullanılan levadopa, karbidopanin ve CDP-choline'nin ambliyoplarda görme keskinliğini düzelttiği gösterilmiştir.(170-181, 222). Sun ve arkadaşlarının(222) yaptıkları çalışmada levadopanin NMDA1 (N metil D aspartat) ekspresyonunu arttırarak etki gösterdiği düşünülmüştür. Monoküler deprivasyon ambliyopisi oluşturulan ratlarda NMDA1 ekspresyonunun azaldığı, levadopa tedavisi sonrası ise ekspresyonun arttığı gösterilmiştir. Levodopaya bağlı bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Adrenerjik ve kolinerjik sistemlerin plastisite üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Maya Vetencourt ve ark. fluoksetinin kronik kullanımının erişkin ratlarda GABA' erjik inhibisyonu azaltarak intrakortikal inhibisyonu azalttığı ve vizüel kortekste BDNF ekspresyonunu arttırarak vizüel sistem plastisitesini rehabilite ettiğini elektrofizyolojik ve davranışsal testlerle göstermişlerdir. (8). Yine Maffei ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada asetilkolinle uyarılan hücrelerde NGF reseptörlerinin de bulunduğu ve bunun da oküler dominans plastisitesinde rol aldığı gösterilmiştir.(108) Adrenerjik ve kolinerjik sistemler üzerinden etki eden diğer ilaçlar ambliyop tedavisi açısından araştırılmayı beklemektedir.

Sonuç olarak, rolipramın erişkin monoküler deprive ratlarda görme üzerinde biyokimyasal ve davranışsal olarak düzelmeye sağladığını gözlemledik. Rolipram ambliyopi tedavisinde umut vaatetmektedir. Fakat ilacın ideal dozu, ne kadar süreyle uygulanması gerektiği, hangi hasta grubunda tercih edileceği, kapama tedavisiyle etkinliğinin ne olacağı, olası yan etkileri açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışma rolipramın ambliyop gözlerdeki etkinliğini biyokimyasal ve davranışsal olarak araştıran ilk çalışmadır. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalara yol göstereceğini düşünüyoruz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yükseltilmiş artı labirent testinde tüm gruplar arasında 1. gün geçiş süresi (TL1) değerleri ve 2. gün geçiş süresi (TL2) değerleri ( $p=0.11$ ) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Her grup için TL1 ve TL2 değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında kontrol+rolipram grubunda 2. günkü geçiş süresi değerinin anlamlı olarak uzadığı görüldü ( $p=0.005$ ).
2. Morris su labirenti testinde 4. oturum sonunda ambliyop ( $p<0.001$ ) ve kontrol+ rolipram ( $p<0.01$ ) gruplarında yalnız kontrol grubuna göre kaçış latansının anlamlı olarak uzadığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında kaçış latansının anlamlı olarak kısaldığı görüldü ( $p<0.05$ )

3. Morris su labirenti testinde, 6. günü yapılan boş denemede kaçış platformu kadranında harcanan zaman ve kaçış platformuna ortalama uzaklık açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur(  $p<0.0001$ )
4. Morris su labirenti testinde, ambliyop ( $p<0.001$ ) ve kontrol+ rolipram ( $p<0.05$ ) gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak kısaldığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak uzadığı görüldü ( $p<0.05$ )
5. Morris su labirenti testinde, boş denemede ambliyop ( $p<0.001$ ) ve kontrol+ rolipram ( $p<0.05$ ) gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak arttığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0.05$ )
6. Yeni obje tanıma testinde, tüm gruplar arasında OI (oran indeksi) açısından fark bulunmuştur ( $p<0.0001$ )
7. Yeni obje tanıma testinde, ambliyop ( $p<0.001$ ) grubunda yalnız kontrol grubuna göre oran indeksi anlamlı olarak azalmış, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında oran indeksi anlamlı olarak artmıştır ( $p<0.001$ )
8. Yeni obje tanıma testinde, rolipram kontrol grubunda oran indeksini değiştirmemiştir ( $p>0.05$ ).
9. Yeni obje tanıma testinde objeleri toplam inceleme süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. ( $p=0.21$ )
10. Açık alan testinde 5 dakika boyunca yer değiştirme sayısı ve orta alanda harcanan süreye bakılmış ve anlamlı farklılık görülmemiştir( $p=0.37$ )
11. BDNF sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür.( $p=0.0004$ ) Ambliyop grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma görülmüştür. (\* $p<0.05$ ).
12. Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki BDNF azalmasını geri çevirdi (# $p<0.001$ )

13. Rolipram kontrol grubunda BDNF ekspresyonunu bozucu etkisi olduğu görüldü.
14. CREB sonuçları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmadı. [p=0.14]
15. CREB sonuçlarında ambliyop grubu ortalamasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma vardı.
16. Rolipram tedavisi CREB düzeyinin ambliyop grubundaki azalmasını nerdeyse kontrol seviyesinde geri çevirdi, ancak bu sonuç anlamlı çıkmadı. Kontrol grubunda ise olumsuz etkilediği görüldü.
17. Rolipramın ambliyopi tedavisinde etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanında ilacın doz, yan etki, kullanım süresi, hangi hasta grubunda tercih edileceği soruları yeni araştırmalara konu olmayı beklemektedir.

## 7. ÖZET

### **RATLARDA DENEYSEL MONOKÜLER DEPRİVASYON AMBLİYOPİSİ MODELİNDE, İNTRAPERİTONEAL OLARAK UYGULANAN ROLİPRAMIN GÖRME, UZAYSAL VE GÖRSEL BELLEK ÜZERİNDEKİ DAVRANIŞSAL VE VİZÜEL KORTİKAL PLASTİSİTE ÜZERİNDEKİ BİYOKİMYASAL ETKİSİ**

**Amaç ve kapsam:** Ratlarda deneysel monoküler deprivasyon ambliyopisi modelinde, rolipramın erişkin vizüel kortikal plastisite üzerindeki etkisinin davranışsal ve biyokimyasal olarak araştırılması

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda 50 adet Wistar-albino cinsi erkek rat kullanılarak 6 grup oluşturuldu. Denekler önce monoküler deprivasyon oluşturulan ve oluşturulmayan olarak iki gruba ayrıldı. 25 deneğin sağ göz kapakları 25-45. günleri arası sütüre edilerek monoküler deprivasyon modeli oluşturuldu. Postnatal 46 günlük ratların sütürleri açılarak 7 deneğe 10 gün boyunca intraperitoneal rolipram (A+R grubu), 9 deneğe de rolipramı çözmek için kullandığımız fizyolojik %0,9 salin içinde %2 DMSO (A+DMSO grubu) uygulandı. 9 deneğe ise herhangi bir tedavi (A grubu) uygulanmadı. Ambliyopi oluşturulmayan denekler de 3 gruba ayrıldı. 9 deneğe herhangi bir işlem uygulanmazken (K grubu) , 7 deneğe aynı gün ve sürede rolipram

(K+R grubu) ve 9 deneğe de aynı gün ve sürede fizyolojik %0,9 salin içinde %2 DMSO (K+DMSO grubu) uygulandı. Onuncu günün sonunda ambliyop grubunun göz kapakları açıldı ve ardından tüm deneklere görme yetilerini anlamak için davranış testleri yükseltilmiş artı labirent testi, Morris su labirenti testi, yeni obje tanıma testi uygulanıp, lokomotor aktivite ve anksiyete değerlendirildi. Ardından deneklere eter ile derin anestezi sağlandıktan sonra dekapitasyon işlemi uygulandı ve kontrateral vizüel korteksleri çıkarılarak ELİSA yöntemiyle CREB ve BDNF analizi yapıldı.

**Bulgular:** Yükseltilmiş artı labirent testinde tüm gruplar arasında 1. gün geçiş süresi (TL1) değerleri [ $p=0.43$ ] ve 2. gün geçiş süresi (TL2) değerleri [ $p=0.11$ ] karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Her grup için TL1 ve TL2 değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında ise diğer gruplar için anlamlı fark yok iken, kontrol+rolipram grubunda 2. günkü geçiş süresi değerinin anlamlı olarak uzadığı görüldü [ $p=0.005$ ]

Morris su labirenti testinde 4. oturum sonunda ambliyop ve kontrol+ rolipram gruplarında yalnız kontrol grubuna göre kaçış latansının anlamlı olarak uzadığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında kaçış latansının anlamlı olarak kısaldığı görüldü.

Boş denemede Ambliyop ve kontrol+ rolipram gruplarında yalnız kontrol grubuna göre platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak kısaldığı ve platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak arttığı, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında platform kadranında harcanan zamanın anlamlı olarak uzadığı ve platforma ortalama uzaklığın anlamlı olarak azaldığı görüldü.

Yeni obje tanıma testinde görsel bellek üzerine etkilere bakıldığında ise; Ambliyop grubunda yalnız kontrol grubuna göre oran indeksi anlamlı olarak azalmış, ambliyop+rolipram grubunda ise yalnız ambliyop grubu ile karşılaştırıldığında oran indeksi anlamlı olarak artmıştır. Rolipram kontrol grubunda oran indeksini değiştirmemiştir.

Kontrlatel vizüel korteksin BDNF sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. [F(5,44)=5.75; p=0.0004]. Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki azalmayı geri çevirdi. (#p<0.001)

Kontrlatel vizüel korteksin CREB sonuçları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmadı. [F(5,44)=21.73; p=0.14] Rolipram tedavisi ambliyop grubundaki azalmayı nerdeyse kontrol seviyesinde geri çevirdi, ancak bu sonuç anlamlı çıkmadı. En düşük CREB ortalamasına sahip grup kontrol+rolipram grubuydu. Bu sonuç davranış testleriyle uyumluydu çünkü rolipram normal hayvanlarda yükseltilmiş artı labirent ve Morris su labirenti testinde olumsuz etki yarattığı görüldü.

**Tartışma ve sonuç:** Rolipramın sistemik uygulanması ambliyopisi bulunan erişkin vizüel korteks tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Ambliyopisi olan deneklerde davranışsal olarak ve biyokimyasal olarak düzelme sağladığı gözlenmiştir. Bunun yanında normal deneklerde ise olumsuz etki yaratabilmektedir. Ancak uzun dönem etkilerinin, tolere edilebilirliğinin, ilacın dozu ve uygulanma şeklinin, yan etkilerinin, etkilerinin geri dönüşümlü olup olmadığının belirlenmesi için ileri çalışmalara gerek vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ambliyopi, rolipram, creb, bdnf, davranış testi, visüel kortikal plastisite

## 8. KAYNAKLAR

1. Von Noorden GK (Ed). Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus. 4th ed. St Louis: CV Mosby, 1990:208. .
2. Denny M. Daniel J. Pediatric ophthalmology and strabismus. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 2003;1:9-12.
3. Baroncelli L, Maffei L, Sale A. New perspectives in amblyopia therapy on adults: a critical role for the excitatory/inhibitory balance. Frontiers in cellular neuroscience. 2011;5:25.
4. Mazow ML, Chuang A, Vital MC, Prager T. 1999 Costenbader Lecture. Outcome study in amblyopia: treatment and practice pattern variations. J AAPOS. 2000;4(1):1-9.
5. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. Lancet. 2006;367(9519):1343-51.
6. Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. Br J Ophthalmol. 1981;65(8):575-7.

7. Anons AM, Davis H: Amblyopia. In: Anons AM, Davis H, eds. *Diagnosis and Management of Ocular Motility Disorders*, 3 ed. Oxford: Blackwell Science, 2001; chap10, page 213-33.
8. Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R, O'Leary OF, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2008;320(5874):385-8.
9. Luo Y, Wu X, Liu S, Li K. Reactivation of visual cortical plasticity by NEP1-40 from early monocular deprivation in adult rats. *Neuroscience letters*. 2011;494(3):196-201.
10. Li RW, Ngo C, Nguyen J, Levi DM. Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS biology*. 2011;9(8):e1001135.
11. Rahi JS, Logan S, Borja MC, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor D. Prediction of improved vision in the amblyopic eye after visual loss in the non-amblyopic eye. *Lancet*. 2002;360(9333):621-2.
12. El Mallah MK, Chakravarthy U, Hart PM. Amblyopia: is visual loss permanent? *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(9):952-6.
13. Birch EE. Amblyopia and binocular vision. *Progress in retinal and eye research*. 2013;33:67-84.
14. Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, Smith LK. The presentation of children with amblyopia. *Eye (Lond)*. 1994;8 ( Pt 6):623-6.
15. Tsiaras WG, Pueschel S, Keller C, Curran R, Giesswein S. Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(10):1112-4.
16. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):767-73.
17. Ozgur OR<sup>1</sup>, Sayman IB, Oral Y, Akmaz B..(Eds). Prevalence of amblyopia in children undergoing nasolacrimal duct irrigation and probing Indian J *Ophthalmol*. 2013 Dec;61(12):698-700. doi: 10.4103/0301-4738.124737
18. Von Noorden GK. Amblyopia. In: Lampert R.(Eds). *Binocular vision and ocular motility*. 6 th ed. St Louis: CV Mosby Company; 2002;246-97
19. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Friedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2000;4(4):194-9.
20. Packwood EA, Cruz OA, Rychwalski PJ, Keech RV. The psychosocial effects of amblyopia study. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1999;3(1):15-7.

21. Sanaç AŞ. Ambliyopi ve tedavisi. Şaşılık ve tedavisi. Ankara: Pelin ofset ve tipo matbacılık Ltd,2001;s.83-93.
22. Ali Şefik Sanaç. Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı. Ankara 2002; 75-121: 235-267.
23. Lennerstrand G, Rydberg A. Results of treatment of amblyopia with a screening program for early detection. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1996(219):42-5.
24. GR D. Ocular manifestastion-amblyopia. Yanoff on CD-ROOM edition. Barcelona,Spain: Mosby international Ltd; 1996. p. 1-6.
25. McCarthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldman D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiology & behavior.* 1996;60(5):1209-15.
26. Cobb CJ, Russell K, Cox A, MacEwen CJ. Factors influencing visual outcome in anisometropic amblyopes. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(11):1278-81.
27. Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study G. Prevalence and causes of visual impairment in African-American and Hispanic preschool children: the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology.* 2009;116(10):1990-2000 e1.
28. Dobson V, Miller JM, Harvey EM, Mohan KM. Amblyopia in astigmatic preschool children. *Vision Res.* 2003;43(9):1081-90.
29. Somer D, Budak K, Demirci S, Duman S. Against-the-rule (ATR) astigmatism as a predicting factor for the outcome of amblyopia treatment. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(6):741-5.
30. McKee SP, Schor CM, Steinman SB, Wilson N, Koch GG, Davis SM, et al. The classification of amblyopia on the basis of visual and oculomotor performance. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:123-44; discussion 45-8.
31. von Noorden GK. Idiopathic amblyopia. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(1):214-7.
32. von Noorden GK.(ed). Examination of Patient III; Sensory sign symptoms and adaptations, In *Binocular Vision and Ocular Motility-Theory and Management of Strabismus* St Louis: Mosby Company 1990: 207-281.
33. Brooks S. Amblyopia. *OPHTHALMOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA.* 1996;9:171-84.
34. Prusky GT, West PW, Douglas RM. Experience-dependent plasticity of visual acuity in rats. *The European journal of neuroscience.* 2000;12(10):3781-6.
35. Crawford ML, Pesch TW, von Noorden GK, Harwerth RS, Smith EL. Bilateral form deprivation in monkeys. Electrophysiologic and anatomic consequences. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1991;32(8):2328-36.
36. Wiesel TN, Hubel DH. Single-Cell Responses in Striate Cortex of Kittens Deprived of Vision in One Eye. *Journal of neurophysiology.* 1963;26:1003-17.
37. Lunghi C, Burr DC, Morrone MC. Long-term effects of monocular deprivation revealed with binocular rivalry gratings modulated in luminance and in color. *Journal of vision.* 2013;13(6).



38. Von. Noorden GK. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1704-16.
39. The Foundation of American Academy of Ophthalmology. Amblyopia. In: Taylor F.(Eds). *Pediatric ophthalmology and strabismus*. San Francisco;2000-2001.p.45-52.
40. Sur M, Humphrey AL, Sherman SM. Monocular deprivation affects X- and Y-cell retinogeniculate terminations in cats. *Nature*. 1982;300(5888):183-5.
41. Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Functional architecture of area 17 in normal and monocularly deprived macaque monkeys. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 1976;40:581-9.
42. Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1977;278(961):377-409.
43. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *Journal of neurophysiology*. 1965;28(6):1029-40.
44. Williams C, Papakostopoulos D. Electro-oculographic abnormalities in amblyopia. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(3):218-24.
45. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, et al. Visual evoked potentials standard (2004). *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2004;108(2):115-23.
46. Brigell MG. The visual evoked potential. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Eds. *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway*, 2nd Ed., Singapore: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2001: 237-278.
47. Celesia GG, Peachey NS. Visual evoked potentials and electroretinograms. In: Niedermayer E, Lopes da Silva F. Eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th Ed., Baltimore: Williams&Wilkins, 1999: 968-993.
48. Celesia GG. Visual evoked potentials in clinical neurology. In: Aminoff MJ. Ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology* tE, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 453-471.
49. Sokol S. Visual evoked potentials to checkerboard pattern stimuli in strabismic amblyopia. *Visual evoked potentials in man: New developments* Clarendon Press, Oxford. 1977:410-7.
50. Mtanda AT, Cruysberg JR, Pinckers A, van der Werf S. Evaluation of colour vision, mesopic vision, visual evoked potentials and lightness discrimination in adult amblyopes. *Doc Ophthalmol*. 1986;62(3):247-64.
51. Sanac A, Vaegan, Watson PG. Restoration of the visually evoked potential to normal after intensive visual stimulation: a case report. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99(3):455-6.

52. Arden GB, Barnard WM, Mushin AS. Visually evoked responses in amblyopia. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(3):183-92.
53. Bornstein Y. ["Visual evoked response" in strabismus amblyopia]. *Ophthalmologica*. 1976;172(2-3):188-93.
54. Kubova Z, Kuba M, Juran J, Blakemore C. Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses. *Vision Res*. 1996;36(1):181-90.
55. Yu M, Brown B, Edwards MH. Investigation of multifocal visual evoked potential in anisometropic and esotropic amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(11):2033-40.
56. Campos EC. Some functional abnormalities in amblyopia. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99(3):413-8.
57. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol*. 2001;6(6):487-97.
58. Wanger P, Persson HE. Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in childhood amblyopia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980;58(5):697-706.
59. Wildberger H, editor *The relationship between visual evoked potentials (VEPs) and visual acuity in amblyopia*. Docum Ophthal Proc Series; 1982.
60. Halfeld Furtado de Mendonca R, Abbruzzese S, Bagolini B, Nofroni I, Ferreira EL, Odom JV. Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia. *Int Ophthalmol*. 2013;33(5):515-9.
61. Sjostrom A, Abrahamsson M. Patterned light flash evoked short latency activity in the visual system of visually normal and in amblyopic subjects. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(2):195-202.
62. Watts PO, Neveu MM, Holder GE, Sloper JJ. Visual evoked potentials in successfully treated strabismic amblyopes and normal subjects. *J AAPOS*. 2002;6(6):389-92.
63. Bagolini B. Anomalous correspondence: definition and diagnostic methods. *Doc Ophthalmol*. 1967;23:346-98.
64. von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(9):2729-32.
65. von Noorden GK, Crawford ML, Levacy RA. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(6):788-90.
66. Cotter SA, Edwards AR, Arnold RW, Astle WF, Barnhardt CN, Beck RW, et al. Treatment of strabismic amblyopia with refractive correction. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1060-3.
67. Abraham SV. Accommodation in the amblyopic eye. *Am J Ophthalmol*. 1961;52:197-200.
68. Flynn JT, Schiffman J, Feuer W, Corona A. The therapy of amblyopia: an analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:431-50; discussion 50-3.

69. Hiscox F, Strong N, Thompson JR, Minshull C, Woodruff G. Occlusion for amblyopia: a comprehensive survey of outcome. *Eye (Lond)*. 1992;6 ( Pt 3):300-4.
70. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(5):307-12.
71. Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK. Levodopa-carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. *J AAPOS*. 2002;6(6):368-72.
72. Yang CI, Yang ML, Huang JC, Wan YL, Jui-Fang Tsai R, Wai YY, et al. Functional MRI of amblyopia before and after levodopa. *Neurosci Lett*. 2003;339(1):49-52.
73. Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, Satyabala K, Sharma P. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39(2):81-9.
74. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision research*. 2009;49(21):2535-49.
75. Polat U, Ma-Naim T, Belkin M, Sagi D. Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(17):6692-7.
76. Kraut MA, Arezzo JC, Vaughan HG, Jr. Intracortical generators of the flash VEP in monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;62(4):300-12.
77. Collins CE, Xu X, Khaytin I, Kaskan PM, Casagrande VA, Kaas JH. Optical imaging of visually evoked responses in the middle temporal area after deactivation of primary visual cortex in adult primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(15):5594-9.
78. Bondar GG. Mechanisms of binocular interaction in the visual cortex of rodents. *Neurosci Behav Physiol*. 1997;27(2):159-65.
79. Bear. M.F.,Connors,B.W.,Paradiso,M.A.:The Central Visual System. *Neuroscience Exploring the Brain* 2nd edition.Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins 2001,324-327.
80. Paxinos. G.,Franklin, K.B.J.:The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates, 2nd edition. USA,Academic Press 2001,1-182.
81. Buisseret P, Gary-Bobo E, Imbert M  
1982 Plasticity in the kitten's visual cortex: effects of the suppression of visual experience upon the orientational properties of visual cortical cells. *Brain Res*. **256**, 417–426
82. Berardi N, Maffei L. From visual experience to visual function: roles of neurotrophins. *J Neurobiol*. 1999;41(1):119-26.
83. Bear, .F.,Connors,B.W.,Paradiso,M.A.: Wiring the Brain. *Neuroscience Exploring the Brain* 2nd edition.Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins 2001,706-731.

84. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *The Journal of physiology*. 1970;206(2):419-36.
85. Fifkova E. Changes in the visual cortex of rats after unilateral deprivation. *Nature*. 1968;220(5165):379-81.
86. Yinon U, Auerbach E. Deprivation of pattern vision studied by visual evoked potentials in the rat cortex. *Exp Neurol*. 1973;38(2):231-51.
87. Cronly-Dillon J, Perry GW. Effect of visual experience on tubulin synthesis during a critical period of visual cortex development in the hooded rat. *J Physiol*. 1979;293:469-84.
88. Rothblat LA, Schwartz ML, Kasdan PM. Monocular deprivation in the rat: evidence for an age-related defect in visual behavior. *Brain Res*. 1978;158(2):456-60.
89. LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol*. 1980;191(1):1-51.
90. McGee AW, Yang Y, Fischer QS, Daw NW, Strittmatter SM. Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor. *Science*. 2005;309(5744):2222-6.
91. Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, Stryker MP, Baekkeskov S, Kash SF. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science*. 1998;282(5393):1504-8.
92. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*. 1999;98(6):739-55.
93. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(11):877-88.
94. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2002;298(5596):1248-51.
95. Nobuko Mataga, Yoko Mizuguchi, Takao K. Hensch Experience-Dependent Pruning of Dendritic Spines in Visual Cortex by Tissue Plasminogen Activator Volume 44, Issue 6, 16 December 2004, Pages 1031–1041, *Neuron*
96. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Maffei L, Sale A. Brain plasticity and disease: a matter of inhibition. *Neural plasticity*. 2011;2011:286073.
97. G Di Cristo, B Chattopadhyaya, SJ Kuhlman, Y Fu Activity-dependent PSA expression regulates inhibitory maturation and onset of critical period plasticity - *Nature* , 2007 - nature.com
98. Maya Vetencourt J.F, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, De Pasquale R, O'Leary O.F, Castren E, Maffei L

2008 The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. **320**, 385–388. doi:10.1126/science.1150516.

99. Hensch T.K, Fagiolini M

2005 Excitatory–inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog. Brain Res.* **147**, 115–124. doi:10.1016/s0079-6123(04)47009-5

100. Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, De Pasquale R, Cancedda L, Pizzorusso T, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci.* 2010;30(1):361-71.

101. He HY, Hodos W, Quinlan EM. Visual deprivation reactivates rapid ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *J Neurosci.* 2006;26(11):2951-5.

102. He HY, Ray B, Dennis K, Quinlan EM. Experience-dependent recovery of vision following chronic deprivation amblyopia. *Nat Neurosci.* 2007;10(9):1134-6.

103. Fagiolini M, Fritschy J.M, Low K, Mohler H, Rudolph U, Hensch T.K  
2004 Specific GABA<sub>A</sub> circuits for visual cortical plasticity. *Science*. **303**, 1681–1683. doi:10.1126/science.1091032.

104. Huang Z.J, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear M.F, Maffei L, Tonegawa S 1999 BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*. **98**,739–755. doi:10.1016/S0092 8674(00)81509-3

105. Kasamatsu T, Pettigrew J.D

1976 Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens. *Science*. **194**, 206–209. doi:10.1126/science.

106. Gu Q 2003 Contribution of acetylcholine to visual cortex plasticity. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**, 291–301. doi:10.1016/S1074-7427(03)00073-X

107. Gu Q, Singer W 1995 Involvement of serotonin in developmental plasticity of kitten visual cortex. *Eur. J. Neurosci.* **7**, 1146–1153.

108. Maffei L, Berardi N, Domenici L, Parisi V, Pizzorusso T

1992 Nerve growth factor (NGF) prevents the shift in ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *J. Neurosci.* **12**,4651–4662.

109. Kojic L, Gu Q, Douglas R.M, Cynader M.S 1997 Serotonin facilitates synaptic plasticity in kitten visual cortex: an **in vitro** study. *Brain Res. Dev. Brain Res.* **101**, 299–304. doi:10.1016/S0165-3806(97)00083-7

110. Rosenzweig MR. Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *The American psychologist.* 1966;21(4):321-32.

111. Rampon C, Tang YP, Goodhouse J, Shimizu E, Kyin M, Tsien JZ.

Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat Neurosci.* 2000;3(3):238-44.

112. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature reviews Neuroscience*. 2000;1(3):191-8.
113. Polley DB, Kvasnak E, Frostig RD. Naturalistic experience transforms sensory maps in the adult cortex of caged animals. *Nature*. 2004;429(6987):67-71.
114. Sale A, Maya Vetencourt JF, Medini P, Cenni MC, Baroncelli L, De Pasquale R, et al. Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. *Nat Neurosci*. 2007;10(6):679-81.
115. Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC. Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *Journal of comparative and physiological psychology*. 1962;55:429-37.
116. Rosenzweig MR, Bennett EL, Diamond MC. Effects of differential environments on brain anatomy and brain chemistry. *Proceedings of the annual meeting of the American Psychopathological Association*. 1967;56:45-56.
117. Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Tobena A, Vivas NM, Marmol F, Badia A, et al. Early environmental stimulation produces long-lasting changes on beta-adrenoceptor transduction system. *Neurobiology of learning and memory*. 1995;64(1):49-57.
118. Rasmuson S, Olsson T, Henriksson BG, Kelly PA, Holmes MC, Seckl JR, et al. Environmental enrichment selectively increases 5-HT1A receptor mRNA expression and binding in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;53(1-2):285-90.
119. Naka F, Shiga T, Yaguchi M, Okado N. An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res*. 2002;924(1):124-6.
120. Kasamatsu T. Enhancement of neuronal plasticity by activating the norepinephrine system in the brain: a remedy for amblyopia. *Human neurobiology*. 1982;1(1):49-54.
121. Bremond-Gignac D, Copin H, Lapillonne A, Milazzo S, European Network of S, Research in Eye D. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Current opinion in ophthalmology*. 2011;22 Suppl:S1-8.
122. Spolidoro M, Baroncelli L, Putignano E, Maya-Vetencourt JF, Viegi A, Maffei L. Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. *Nature communications*. 2011;2:320.
123. Dityatev A, Schachner M. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(6):456-68.
124. Pizzorusso T, Medini P, Landi S, Baldini S, Berardi N, Maffei L. Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(22):8517-22.
125. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett J.W, Maffei L. 2002 Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science*. **298**, 1248–1251. doi:10.1126/science.

126. Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch T.K  
2004 Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron*. **44**, 1031–1041. doi:10.1016/j.neuron.2004.11.028
127. Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, Ratto G, Costa M, Maffei L, et al. Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron*. 2007;53(5):747-59.
128. Silingardi D, Scali M, Belluomini G, Pizzorusso T. Epigenetic treatments of adult rats promote recovery from visual acuity deficits induced by long-term monocular deprivation. *The European journal of neuroscience*. 2010;31(12):2185-92.
129. Maya Vetencourt JF, Tiraboschi E, Spolidoro M, Castren E, Maffei L. Serotonin triggers a transient epigenetic mechanism that reinstates adult visual cortex plasticity in rats. *The European journal of neuroscience*. 2011;33(1):49-57.
130. Maya-Vetencourt JF, Baroncelli L, Viegi A, Tiraboschi E, Castren E, Cattaneo A, et al. IGF-1 restores visual cortex plasticity in adult life by reducing local GABA levels. *Neural plasticity*. 2012;2012:250421.
131. McCoy PA, Huang HS, Philpot BD. Advances in understanding visual cortex plasticity. *Current opinion in neurobiology*. 2009;19(3):298-304.
132. Mower A.F, Liao D.S, Nestler E.J, Neve R.L, Ramoa A.S  
2002 cAMP/Ca<sup>2+</sup> response element-binding protein function is essential for ocular dominance plasticity. *J. Neurosci*. **22**, 2237–2245.
133. Pham TA, Impey S, Storm DR, Stryker MP. CRE-mediated gene transcription in neocortical neuronal plasticity during the developmental critical period. *Neuron*. 1999;22(1):63-72.
134. Mower AF, Liao DS, Nestler EJ, Neve RL, Ramoa AS. cAMP/Ca<sup>2+</sup> response element-binding protein function is essential for ocular dominance plasticity. *J Neurosci*. 2002;22(6):2237-45.
135. Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, Ratto G, Costa M, Maffei L, Pizzorusso T 2007 Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron*. **53**,747–759. doi:10.1016/j.neuron.2007.02.007.
136. Di Cristo G, Berardi N, Cancedda L, Pizzorusso T, Putignano E, Ratto GM, et al. Requirement of ERK activation for visual cortical plasticity. *Science*. 2001;292(5525):2337-40.
137. Beaver CJ, Ji Q, Fischer QS, Daw NW. Cyclic AMP-dependent protein kinase mediates ocular dominance shifts in cat visual cortex. *Nat Neurosci*. 2001;4(2):159-63.
138. Berardi N, Pizzorusso T, Ratto G.M, Maffei L  
2003 Molecular basis of plasticity in the visual cortex. *Trends Neurosci*. **26**, 369–378. doi:10.1016/S0166-2236(03)00168-1.

139. Wanichwecharungruang B, Chantra S. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy associated with neovascular glaucoma. *BMJ case reports*. 2009;2009.
140. Fournier AE, GrandPre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. *Nature*. 2001;409(6818):341-6.
141. Venkatesh K, Chivatakarn O, Lee H, Joshi PS, Kantor DB, Newman BA, et al. The Nogo-66 receptor homolog NgR2 is a sialic acid-dependent receptor selective for myelin-associated glycoprotein. *J Neurosci*. 2005;25(4):808-22.
142. Roux PP, Barker PA. Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Prog Neurobiol*. 2002;67(3):203-33.
143. Yamashita T, Higuchi H, Tohyama M. The p75 receptor transduces the signal from myelin-associated glycoprotein to Rho. *J Cell Biol*. 2002;157(4):565-70.
144. Yamashita T, Tohyama M. The p75 receptor acts as a displacement factor that releases Rho from Rho-GDI. *Nat Neurosci*. 2003;6(5):461-7.
145. Sivasankaran R, Pei J, Wang KC, Zhang YP, Shields CB, Xu XM, et al. PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat Neurosci*. 2004;7(3):261-8.
146. Dergham P, Ellezam B, Essagian C, Avedissian H, Lubell WD, McKerracher L. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci*. 2002;22(15):6570-7.
147. Lehmann M, Fournier A, Selles-Navarro I, Dergham P, Sebok A, Leclerc N, et al. Inactivation of Rho signaling pathway promotes CNS axon regeneration. *J Neurosci*. 1999;19(17):7537-47.
148. Fournier AE, Takizawa BT, Strittmatter SM. Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. *J Neurosci*. 2003;23(4):1416-23.
149. Park JB, Yiu G, Kaneko S, Wang J, Chang J, He XL, et al. A TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors. *Neuron*. 2005;45(3):345-51.
150. Shao Z, Browning JL, Lee X, Scott ML, Shulga-Morskaya S, Allaire N, et al. TAJ/TROY, an orphan TNF receptor family member, binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration. *Neuron*. 2005;45(3):353-9.
151. Mi S, Lee X, Shao Z, Thill G, Ji B, Relton J, et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/p75 signaling complex. *Nat Neurosci*. 2004;7(3):221-8.
152. Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron*. 1988;1(1):85-96.
153. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature*. 1990;343(6255):269-72.
154. Schnell L, Schwab ME. Sprouting and regeneration of lesioned corticospinal tract fibres in the adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci*. 1993;5(9):1156-71.



155. Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature*. 1995;378(6556):498-501.
156. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillmann AA, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature*. 2000;403(6768):434-9.
157. GrandPre T, Nakamura F, Vartanian T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature*. 2000;403(6768):439-44.
158. Prinjha R, Moore SE, Vinson M, Blake S, Morrow R, Christie G, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. *Nature*. 2000;403(6768):383-4.
159. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(3):381-91.
160. Gao Y, Nikulina E, Mellado W, Filbin MT. Neurotrophins elevate cAMP to reach a threshold required to overcome inhibition by MAG through extracellular signal-regulated kinase-dependent inhibition of phosphodiesterase. *J Neurosci*. 2003;23(37):11770-7.
161. Cai D, Shen Y, De Bellard M, Tang S, Filbin MT. Prior exposure to neurotrophins blocks inhibition of axonal regeneration by MAG and myelin via a cAMP-dependent mechanism. *Neuron*. 1999;22(1):89-101.
162. Nagakura A, Niimura M, Takeo S. Effects of a phosphodiesterase IV inhibitor rolipram on microsphere embolism-induced defects in memory function and cerebral cyclic AMP signal transduction system in rats. *Br J Pharmacol*. 2002;135(7):1783-93.
163. Gao Y, Deng K, Hou J, Bryson JB, Barco A, Nikulina E, et al. Activated CREB is sufficient to overcome inhibitors in myelin and promote spinal axon regeneration in vivo. *Neuron*. 2004;44(4):609-21.
164. Cai D, Qiu J, Cao Z, McAtee M, Bregman BS, Filbin MT. Neuronal cyclic AMP controls the developmental loss in ability of axons to regenerate. *J Neurosci*. 2001;21(13):4731-9.
165. Bhatt DH, Otto SJ, Depoister B, Fetcho JR. Cyclic AMP-induced repair of zebrafish spinal circuits. *Science*. 2004;305(5681):254-8.
166. Sawtell N.B, Frenkel M.Y, Philpot B.D, Nakazawa K, Tonegawa S, Bear M.F 2003 NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *Neuron*. **38**, 977–985. doi:10.1016/S0896-6273(03)00323-4.
167. Daw N.W, Reid S.N, Beaver C.J  
1999 Development and function of metabotropic glutamate receptors in cat visual cortex. *J. Neurobiol*. **41**, 102–107. doi:10.1002/(SICI)1097-4695(199910)41:1<102::AID-NEU13>3.0.CO;2-2

168. He H.Y, Hodos W, Quinlan E.M 2006 Visual deprivation reactivates rapid ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *J. Neurosci.* **26**, 2951–2955. doi:10.1523/JNEUROSCI.5554-05.2006
169. Hannila SS, Filbin MT. The role of cyclic AMP signaling in promoting axonal regeneration after spinal cord injury. *Experimental neurology.* 2008;209(2):321-32.
170. Nikulina E, Tidwell JL, Dai HN, Bregman BS, Filbin MT. The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004;101(23):8786-90.
171. Schuman EM, Murase S. Cadherins and synaptic plasticity: activity-dependent cyclin-dependent kinase 5 regulation of synaptic beta-catenin-cadherin interactions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;358(1432):749-56.
172. Nudo RJ. Plasticity. *NeuroRx.* 2006;3(4):420-7.
173. Fischer M, Kaech S, Wagner U, Brinkhaus H, Matus A. Glutamate receptors regulate actin-based plasticity in dendritic spines. *Nat Neurosci.* 2000;3(9):887-94.
174. Yuste R, Bonhoeffer T. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1071-89.
175. Wallace W, Bear MF. A morphological correlate of synaptic scaling in visual cortex. *J Neurosci.* 2004;24(31):6928-38.
176. Wilbrecht L, Holtmaat A, Wright N, Fox K, Svoboda K. Structural plasticity underlies experience-dependent functional plasticity of cortical circuits. *J Neurosci.* 2010;30(14):4927-32.
177. Popov VI, Medvedev NI, Patrushev IV, Ignat'ev DA, Morenkov ED, Stewart MG. Reversible reduction in dendritic spines in CA1 of rat and ground squirrel subjected to hypothermia-normothermia in vivo: A three-dimensional electron microscope study. *Neuroscience.* 2007;149(3):549-60.
178. Arellano JI, Benavides-Piccione R, Defelipe J, Yuste R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies. *Front Neurosci.* 2007;1(1):131-43.
179. Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch TK. Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron.* 2004;44(6):1031-41.
180. Montey KL, Quinlan EM. Recovery from chronic monocular deprivation following reactivation of thalamocortical plasticity by dark exposure. *Nat Commun.* 2011;2:317.
181. Castren M, Lampinen KE, Miettinen R, Koponen E, Sipola I, Bakker CE, et al. BDNF regulates the expression of fragile X mental retardation protein mRNA in the hippocampus. *Neurobiol Dis.* 2002;11(1):221-9.
182. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1:S252-7.

183. Krause W, Kuhne G. Pharmacokinetics of rolipram in the rhesus and cynomolgus monkeys, the rat and the rabbit. Studies on species differences. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 1988;18(5):561-71.
184. Wachtel H, Schneider HH. Rolipram, a novel antidepressant drug, reverses the hypothermia and hypokinesia of monoamine-depleted mice by an action beyond postsynaptic monoamine receptors. *Neuropharmacology*. 1986;25(10):1119-26.
185. O'Donnell JM. Antidepressant-like effects of rolipram and other inhibitors of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase on behavior maintained by differential reinforcement of low response rate. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1993;264(3):1168-78.
186. Hebenstreit GF, Fellerer K, Fichte K, Fischer G, Geyer N, Meya U, et al. Rolipram in major depressive disorder: results of a double-blind comparative study with imipramine. *Pharmacopsychiatry*. 1989;22(4):156-60.
187. O'Donnell JM, Frith S. Behavioral effects of family-selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1999;63(1):185-92.
188. Scott AI, Perini AF, Shering PA, Whalley LJ. In-patient major depression: is rolipram as effective as amitriptyline? *European journal of clinical pharmacology*. 1991;40(2):127-9.
189. Zhu J, Mix E, Winblad B. The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system. *CNS Drug Rev*. 2001;7(4):387-98.
190. Barco A, Pittenger C, Kandel ER. CREB, memory enhancement and the treatment of memory disorders: promises, pitfalls and prospects. *Expert Opin Ther Targets*. 2003;7(1):101-14.
191. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, Tallman J. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(4):267-77.
192. Imanishi T, Sawa A, Ichimaru Y, Miyashiro M, Kato S, Yamamoto T, et al. Ameliorating effects of rolipram on experimentally induced impairments of learning and memory in rodents. *Eur J Pharmacol*. 1997;321(3):273-8.
193. Zhang HT, O'Donnell JM. Effects of rolipram on scopolamine-induced impairment of working and reference memory in the radial-arm maze tests in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;150(3):311-6.
194. Barad M, Bourtchouladze R, Winder DG, Golan H, Kandel E. Rolipram, a type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):15020-5.
195. Bach ME, Barad M, Son H, Zhuo M, Lu YF, Shih R, et al. Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(9):5280-5.

196. Zhang HT, Zhao Y, Huang Y, Dorairaj NR, Chandler LJ, O'Donnell JM. Inhibition of the phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme reverses memory deficits produced by infusion of the MEK inhibitor U0126 into the CA1 subregion of the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1432-9.
197. F. Akar<sup>1</sup>, O. Mutlu<sup>1</sup>, I. K. Celikyurt<sup>1</sup>, G. Ulak<sup>1</sup>, F. Erden<sup>1</sup>, E. Bektas<sup>1</sup>, P. Tanyeri<sup>2</sup>, Effects of Rolipram and Zaprinast on Learning and Memory in the Morris Water Maze and Radial Arm Maze Tests in Naive Mice
198. Furuzan Akar<sup>1</sup>, Oguz Mutlu<sup>1</sup>, Ipek K. Celikyurt<sup>1</sup>, Emine Bektas<sup>1</sup>, Mehmet H. Tanyeri<sup>2</sup>, Guner Ulak<sup>1</sup>, Pelin Tanyeri<sup>3</sup> and Faruk Erden<sup>1</sup>  
Effects of Zaprinast and Rolipram on Olfactory and Visual Memory in the Social Transmission of Food Preference and Novel Object Recognition Tests in Mice, *Drug Target Insights* 2014;8 23–29 doi:10.4137/DTI.S14813.
199. Souness JE, Aldous D, Sargent C. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitors. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):127-62.
200. Torphy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):351-70.
201. Ghavami A, Hirst WD, Novak TJ. Selective phosphodiesterase (PDE)-4 inhibitors: a novel approach to treating memory deficit? *Drugs R D*. 2006;7(2):63-71.
202. Toward TJ, Broadley KJ. Chronic lipopolysaccharide exposure on airway function, cell infiltration, and nitric oxide generation in conscious guinea pigs: effect of rolipram and dexamethasone. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(1):298-306.
203. Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol Ther*. 2005;106(3):269-97.
204. Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment Bing Gong,<sup>1,2</sup> Ottavio V. Vitolo,<sup>2</sup> Fabrizio Trinchese,<sup>1,3</sup> Shumin Liu,<sup>1,3</sup> Michael Shelanski,<sup>2</sup> and Ottavio Arancio<sup>1,2,3,4</sup> *J Clin Invest*. 2004 Dec 1; 114(11): 1624–1634.doi: 10.1172/JCI200422831
205. Pearse DD, Pereira FC, Marcillo AE, Bates ML, Berrocal YA, Filbin MT, et al. cAMP and Schwann cells promote axonal growth and functional recovery after spinal cord injury. *Nat Med*. 2004;10(6):610-6.
206. Navakkode S, Sajikumar S, Frey JU. The type IV-specific phosphodiesterase inhibitor rolipram and its effect on hippocampal long-term potentiation and synaptic
207. Maffei A, Nelson SB, Turrigiano GG. Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. *Nat Neurosci*. 2004;7(12):1353-9.
208. Stafford CA. Critical period plasticity for visual function: definition in monocularly deprived rats using visually evoked potentials. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1984;4(1):95-100.

209. Guire ES, Lickey ME, Gordon B. Critical period for the monocular deprivation effect in rats: assessment with sweep visually evoked potentials. *J Neurophysiol.* 1999;81(1):121-8.
210. Birnbaum MH, Koslowe K, Sanet R. Success in amblyopia therapy as a function of age: a literature survey. *American journal of optometry and physiological optics.* 1977;54(5):269-75.
211. Vereecken EP, Brabant P. Prognosis for vision in amblyopia after the loss of the good eye. *Archives of ophthalmology.* 1984;102(2):220-4.
212. Rabin J. Visual improvement in amblyopia after visual loss in the dominant eye. *American journal of optometry and physiological optics.* 1984;61(5):334-7.
213. Pignataro A<sup>1</sup>, Borreca A<sup>2</sup>, Ammassari-Teule M<sup>3</sup>, Middei S<sup>3</sup> CREB Regulates Experience-Dependent Spine Formation and Enlargement in Mouse Barrel Cortex *Neural Plast.* 2015;2015:651469. doi: 10.1155/2015/651469
214. Daniela Tropea, Audra Van Wart, Mriganka Sur, Molecular mechanisms of experience-dependent plasticity in visual cortex, Published 12 February 2009. DOI: 10.1098/rstb.2008.0269
215. Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, Ratto G, Costa M, Maffei L, Pizzorusso Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron.* **53**,747–759. doi:10.1016/j.neuron.2007.02.007
216. Klausberger T, Roberts J.D, Somogyi Cell type- and input-specific differences in the number and subtypes of synaptic GABA(A) receptors in the hippocampus *J. Neurosci.* **22**, 2513–2521
217. MayaVetencourt J.F, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, DePasquale R, O'Leary O.F, Castren E, Maffei L The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science.* **320**, 385–388. doi:10.1126/science.1150516
218. Sun BF<sup>1</sup>, Wang QQ<sup>2</sup>, Yu ZJ<sup>1</sup>, Yu Y<sup>1</sup>, Xiao CL<sup>1</sup>, Kang CS<sup>1</sup>, Ge G<sup>1</sup>, Linghu Y<sup>1</sup>, Zhu JD<sup>1</sup>, Li YM<sup>1</sup>, Li QM<sup>1</sup>, Luo SP<sup>1</sup>, Yang D<sup>1</sup>, Li L<sup>1</sup>, Zhang WY<sup>1</sup>, Tian G<sup>1</sup> Exercise Prevents Memory Impairment Induced by Arsenic Exposure in Mice: Implication of Hippocampal BDNF and CREB. *PLoS One.* 2015 Sep 14;10(9):e0137810. doi: 10.1371/journal.pone.0137810
219. Zhao KX, Shi XF. [Progress in research of strabismus and amblyopia in China in the new century]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2005;41(8):729-35.
220. Sun XN, Zhang JS. Influences of levodopa on expression of N-methyl-D-aspartate receptor-1-subunit in the visual cortex of monocular deprivation rats. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(1):50-4.
221. Daw NW. Mechanisms of plasticity in the visual cortex. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(13):4168-79.
222. Dadeya S, Vats P, Malik KP. Levodopa/carbidopa in the treatment of amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;46(2):87-90; quiz 1-2.
223. Oguz Mutlu , Güner Ulak 1, Ipek Komsuoglu Celikyurt 2, Füzuzan Yıldız Akar 3, Faruk Erden 4 Effects of olanzapine, sertindole and clozapine on learning

and memory in the Morris water maze test in naive and MK-801-treated mice  
*Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 98 (2011) 398–404

224. Oguz Mutlu □, Güner Ulak 1, İpek Komsuoglu Celikyurt 2, Füzünan Yıldız Akar 3, Faruk Erden 4, Pelin Tanyeri 2 Effects of olanzapine, sertindole and clozapine on MK-801 induced visual memory

deficits in mice *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 99 (2011) 557–565

225. E.Emre, Ö. Altıntaş, B.Katre, Z.Şık Sarman, H.Efendi Ratlarda deneysel monoküler deprivasyon ambliyopisi modelinde, intraperitoneal olarak uygulanan rolipramın yetişkin vizüel kortikal plastisite üzerine etkisi

226. E. Gumuslu, O. Mutlu, D. Sunnetci, G. Ulak, I.K. Celikyurt, N. Cine, F. Akar. The effects of tianeptine, olanzapine and fluoxetine on the cognitive behaviors of unpredictable chronic mild stress-exposed mice. *Drug Res*; **63**:532-539 (2013)

227. Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(6): 577e582