

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

138518

HİPERGLİSEMİNİN ELEKTRODERMAL AKTİVİTE
ÜZERİNE ETKİSİNİN STREPTOZOTOSİN İLE DİABET
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA İNCELENMESİ

138518

Dr. NURDAN BULUT ÇOMU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Çiğdem ÖZESMİ

Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından SBAG-AYD 364 (101S181) no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Ağustos 2003
KAYSERİ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİZASYON MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Çalışmalarında bilgi, eleştiri ve yardımlarıyla beni yönlendiren, sabır ve desteğini esirgemeyen değerli Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez yöneticim hocam Sayın Prof. Dr. Çiğdem Özesmi'ye,

Çalışmalarında bilimsel ve manevi yardımlarını esirgemeyen Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi personeline,

Uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Sami Aydoğan, Prof. Dr. Cem Süer, Prof. Dr. Asuman Gölgeli, Prof. Dr. Nurcan Dursun, Prof. Dr. Meral Aşçıoğlu, Doç. Dr. Bekir Çoksevrim, Doç. Dr. Nazan Dolu'ya,

Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşım Betül Yerer ve manevi destekleri için diğer asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet Ali Yılmaz, Dr. Cihangir Açık, Hande Yapışlar, Ayşegül Küçük'e,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Eylem İtir Ekinci'ye,

Çalışmalarında bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili hayat ve iş arkadaşım, eşim Yrd. Doç. Dr. Faruk M. Çomu'ya,

Hayatımın her aşamasında manevi destek, sabır ve yardımlarından dolayı değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hipergliseminin Elektrodermal Aktivite Üzerine Etkisinin Streptozotosin İle Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda İncelenmesi

Diabetli hastalarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, diabetin birçok fizyolojik ve nöropsikolojik parametreyi etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma, streptozotosin (SZ) ile diabet oluşturulmuş sıçanlarda hipergliseminin Elektrodermal Aktivite (EDA) üzerine olan etkisinin incelenmesi ve EDA'nın diabetli hastalarda bir ölçüm yöntemi olarak uygulanabilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmalar Spraque Dawley cinsi, 5-6 aylık, 320 ± 40 gr ağırlığında, 45 adet erkek sıçanda gerçekleştirilmiştir. Deney planında sıçanlar plasebo (n=15), deney A (n=15) ve deney B (n=15) grupları olarak ayrılmıştır. Diabet modeli iki ayrı dozda streptozotosinin intraperitoneal yolla verilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Deney A grubuna 60 mg/kg ve Deney B grubuna 80 mg/kg dozlarında streptozotosinin distile sudaki çözeltisi tek doz olarak verilmiştir. Plasebo grubuna ise streptozotosine eşit hacimde serum fizyolojik uygulanmıştır. Deney gruplarına herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Her üç grupta da ağırlık, idrar glukozu, kan glukozu ve EDA ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümler, deney ve plasebo gruplarında SZ enjeksiyonundan önce (0.gün), enjeksiyondan sonra 1. ve 10. günlerde eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir.

EDA kayıtlarında, sıçanın arka ekstremitelerinin plantar yüzeylerine yerleştirilen 0,8cm çaplı iki Ag/AgCl elektrot vasıtasıyla kaydedilmiştir. Elektrotlar ile deri arasına agar-agar jeli konulmuştur. Aktif elektrot tarafından kaydedilen deri iletkenlik düzeyleri Deri İletkenlik Ünitesi ile kaydedilmiştir. Deri İletkenlik Ünitesinden elde edilen analog sinyaller PC bilgisayara aktarılmıştır. İki dakikalık uyaransız süre içerisinde alınan kayıtlardan tonik parametreler (deri iletkenlik seviyesi-SCL, dalgalanma oranı-SCFr), dalga üretici vasıtasıyla 500 Hz frekanslı 1sn süreli, 90dB şiddetinde 15 ses uyararı verilmesi sonucu alınan kayıtlardan ise fazık parametreler (deri iletkenlik cevap oranı-SCRr, cevabın büyüklüğü-SCRm, zaman bağımlı parametreler, alışkanlık numarası-HN) elde edilmiştir.

Plasebo grubuna göre deney gruplarında kan glukoz değerlerinde artış, ağırlıklarında düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Tonik EDA parametrelerinden SCL, plasebo grubuna göre deney B grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Gruplar kendi içlerinde günlere göre karşılaştırıldığında ise deney A grubunun SCFr parametresi anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). 0,5-5 sn arasında deri iletkenliğinde herhangi bir değişiklik oluşturmeyen sıçanlar cevapsız olarak kabul edilmiştir. Cevaplı sıçanlarda deney A grubunda cevabın yarılanma zamanında ($SCR_{1/2}$)’da kısalma, SCRR, SCL, SCFr’de azalma anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Diabetik sıçanlardan elde ettiğimiz sonuçlar EDA parametrelerinin kan glukoz düzeyinden etkilendiğini ortaya koymuştur. Hipergliseminin periferik sinir sistemini etkilediği düşünülmüştür. Elektrofizyolojik metod olarak basit, invazif olmayan EDA’nın diabetik nöropatinin erken tanısında bir ölçüm yöntemi olarak uygulanabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperglisemi, Elektrodermal Aktivite, Streptozotosin, Diabetik Sıçan

SUMMARY

An investigation on the effect of hyperglycemia on electrodermal activity in streptozotocin induced diabetic rats

In a number of studies on diabetic patients and diabetic animals it is shown that diabetes affects lots of physiological and neuropsychological parameters. The aim of this study is to examine the effect of hyperglycemia on electrodermal activity (EDA) in streptozotocin (SZ) induced diabetic rats and to investigate the applicability of EDA as a method of measurement in diabetic patients.

45 male Sprague Dawley rats initially weighing 320 ± 40 g at an age of 5-6 months were divided into 3 different groups of placebo (n=15), test group A (60 mg/kg SZ, i.p., n=15) and test group B (80 mg/kg SZ, i.p., n=15). Diabetic models were performed by the injection of two different doses of SZ in distilled water solvent intraperitoneally. Physiological saline equal in volume to SZ was given to placebo group. It hasn't given any medical treatment to the test groups. Final weight, urine glucose, blood glucose and EDA were measured in placebo and test groups simultaneously, before SZ injection (0. day) and after SZ injection 1. and 10. days.

EDA was recorded from rat's planter surface of posterior extremities using 0,8 cm diameter Ag/AgCl disc electrodes. The skin conductance levels were recorded with active electrode by Skin Conductance Unit (SCU). The analog signals taken from SCU were transferred to PC computer. Tonic parameters were recorded in two minutes without any stimuli (skin conductance level-SCL, skin conductance frequency rate-SCFr). Phasic parameters were recorded giving 15 auditory stimuli of 500 Hz in frequency, 90 dB in intensity 1 sec duration (skin conductance response rate-SCRr, skin conductance response magnitude-SCRm, time depended parameters, habituation number-HN).

Comparing to the placebo group, the increase in blood glucose and the decrease in weight in the test groups were found statistically significant ($p < 0,05$). In test group B, SCL parameter was found to be significantly decreased compared to the placebo group ($p < 0,05$). Comparing EDA parameters according to days in test group A, SCFr

parameter was found significantly decreased ($p < 0,05$). If there was no recordable peak to the stimuli in skin conductance in 0,5-5 sec, it was accepted as nonresponding. In responding rats, in test group A, SCL $\frac{1}{2}$ parameter was shortened and SCRr, SCL, SCFr parameters were decreased significantly ($p < 0,05$).

The results we obtained show that hyperglycemia affects peripheral nervous system and EDA parameters are affected by blood glucose level. EDA, as a simple and noninvasive electrophysiological method, is thought to be applicable in early diagnosis of diabetic neuropathy.

Key Words: Hyperglycemia, electrodermal activity, streptozotocin, diabetic rat.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİABETES MELLİTUS (DM).....	2
2.1.1. DM'UN SINIFLANDIRMASI.....	3
2.1.2. DM'UN TANISI.....	5
2.1.3. DM'UN KOMPLİKASYONLARI.....	7
2.1.3.1. Akut Komplikasyonları.....	7
2.1.3.2. Kronik Komplikasyonları	8
2.1.4. DM TEDAVİSİ.....	12
2.1.5. DİABET MODELİ OLUŞTURULMASI.....	12
2.2. DERİ VE DERİNİN ÖZELLİKLERİ.....	13
2.2.1. DERİNİN HİSTOLOJİK YAPISI.....	13
2.2.1.1. Epidermis.....	13
2.2.1.2. Dermis ve Hipodermis.....	13
2.2.2. TER BEZLERİ.....	14
2.2.2.1. Apokrin Bezler.....	14
2.2.2.2. Ektrin Bezler.....	14
2.2.3. DERİNİN FİZYOLOJİSİ.....	16
2.3. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA).....	17
2.3.1. EDA'NIN TANIM VE TARİHÇESİ.....	17
2.3.2. EDA'NIN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	19
2.3.2.1. Ekzosomatik Yöntem.....	19
2.3.2.2. Endosomatik Yöntem.....	20
2.3.3. EDA'NIN PARAMETRELERİ.....	21
2.3.3.1. Tonik Parametreler.....	21
2.3.3.2. Fazik Parametreler.....	21
2.3.4. EDA'YI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	22
2.3.4.1. Fizyolojik Faktörler.....	23
2.3.4.2. Ölçüm Sistemine Ait Faktörler.....	24

2.3.4.3. Çevresel Faktörler.....	25
2.3.4.4. Kişisel Faktörler.....	25
2.3.5. EDA 'NIN KLİNİKTE KULLANIMI.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. DENEY GRUPLARI.....	28
3.1.1. Diabet Modelinin Oluşturulması.....	28
3.1.2. İdrarda Glukoz Tayini.....	29
3.1.3. Kan Glukozu Tayini.....	29
3.2. EDA KAYIT SİSTEMİ VE VERİ ANALİZİ.....	29
3.2.1. EDA 'nın Kayıt Yöntemi.....	29
3.3. EDA PARAMETRELERİNİN HESAPLANMA YÖNTEMLERİ.....	32
3.3.1. Uyarandan Bağımsız Parametreler (Tonik EDA).....	32
3.3.2. Uyarana Bağımlı Parametreler (Fazik EDA).....	33
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. AĞIRLIK VE KAN ŞEKERİ DEĞERLERİ.....	35
4.2. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE.....	38
4.2.1. Tonik EDA Ölçümleri.....	38
4.2.2. Fazik EDA Parametreleri.....	40
4.2.3. EDA Parametrelerinde Cevapsızlık Oranı.....	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	45
5. 1. AĞIRLIK VE KAN GLUKOZU DEĞERLERİ.....	45
5.2. HİPERGLİSEMİNİN TONİK EDA PARAMETRELERİNE ETKİSİ.....	45
5.3. HİPERGLİSEMİNİN FAZİK EDA PARAMETRELERİNE ETKİSİ.....	47
5.4. EDA PARAMETRELERİNDE CEVAPSIZLIK ORANI.....	49
6. KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik hormon
Ag/Cl	: Gümüş Klorür
cAMP	: Siklik adenozinmonofosfat
Cl ⁻	: Klor
DKA	: Diabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
EDA	: Elektrodermal Aktivite
GAD	: Glutamikasitdekarboksilaz
HbA _{1c}	: Glikozile hemoglobin
HN	: Alışkanlık numarası
I	: Akım
ICA	: Adacık hücre antikorları
IDDM	: İnsülin bağımlı diabetes mellitus
i.p	: İntra peritoneal
LADA	: Erişkin latent otoimmün diabetes mellitus
ln	: Doğal logaritma
µmho(umho)	: Mikromho
MODY	: Genç erişkin tip diabetes mellitus
ms	: Milisaniye
MSS	: Merkezi sinir sistemi
n	: Sıçan sayısı
Na ⁺	: Sodyum
NCV	: Sinir ileti hızı
NIDDM	: İnsülin bağımsız diabetes mellitus
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
QSART	: Kantitatif sudomotor akson refleksi testi
QST	: Kantitatif duyu testi
R	: Direnç
sn	: Saniye
SCFr	: Deri iletkenlik dalgalanma oranı

SCL	: Deri iletkenlik seviyesi
SCR	: Deri iletkenlik cevabı
SCR _{1/2}	: Deri iletkenlik cevabının yarılanma zamanı
SCR _m	: Deri iletkenlik cevap büyüklüğü
SCR ₀₁	: Deri iletkenlik cevap başlama zamanı
SCR _{p1}	: Deri iletkenlik cevabının pike çıkış zamanı
SCR _r	: Deri iletkenlik cevap oranı
SCU	: Deri iletkenlik ünitesi
SSR	: Sempatik deri cevabı
SZ	: Streptozotosin
t	: Zaman
V	: Potansiyel



RESİM, TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Resim 3.1.	EDA kayıt ve analizinin yapıldığı bilgisayar sistemi.....31
Resim 3.2.	EDA kaydı için sıçana elektrot yerleşimi ve Deri İletkenlik Ünitesi.....31
Tablo 2.1.	Diabetes Mellitus (DM)'un sınıflandırılması.....4
Tablo 3.1.	Deney Planı.....28
Tablo 4.1.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında kan glukozu sonuçları.....36
Tablo 4.2.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında ağırlık sonuçları.....37
Tablo 4.3.	Plasebo ve deney gruplarında tonik EDA parametrelerinden SCL sonuçları.....38
Tablo 4.4.	Plasebo ve deney gruplarında tonik EDA parametrelerinden SCFr sonuçları.....38
Tablo 4.5.	Plasebo grubunda cevaplı sıçanların tonik ve fazik EDA parametreleri sonuçları.....40
Tablo 4.6.	Deney A grubunda cevaplı sıçanların tonik ve fazik EDA parametreleri sonuçları.....41
Tablo 4.7.	Deney B grubunda cevaplı sıçanların tonik ve fazik EDA parametreleri sonuçları.....42
Tablo 4.8.	Plasebo, Deney A ve Deney B gruplarında elektrodermal cevapsızlığın günlere göre karşılaştırılması.....43
Şekil 2.1.	EDA ile ilgili epidermal yapılar ve bir ekrin ter bezini gösteren palmar derinin şematik yapısı.....15
Şekil 3.1.	EDA kaydı için kullanılan deney sisteminin blok şeması.....30
Şekil 3.2.	Şematik cevap trasesi.....33
Şekil 4.1.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen kan glukozu sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması.....36
Şekil 4.2.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen ağırlık sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması.....37
Şekil 4.3.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen SCL (μ mho) sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması.....39
Şekil 4.4.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen SCFr

	sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması.....	39
Şekil 4.5.	Deney A gruplarında elde edilen SCRR sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması.....	41
Şekil 4.6.	Deney A gruplarında elde edilen SCR _{1/2} (ms) sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.7.	Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elektrodermal cevapsızlığın günlere göre karşılaştırılması.....	44



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektrodermal Aktivite (EDA) ekrin ter bezlerinin elektriksel aktivitesini yansıtır. Kişinin emosyonel durumunun değişmesi sempatik sinir sistemi ile uyarılan emosyonel terlemeyi etkiler ve bu olay EDA'nın temelini oluşturur. Elektrodermal fenomenler (deri potansiyeli, deri direnci ve deri iletkenliği) otonomik aktivitenin göstergeleridir ve psikofizyolojik, nöropsikolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2,3,4,5).

Diabet, hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (6). Hiperglisemi birçok fizyolojik ve nöropsikolojik parametreyi etkilemektedir. Diabetik nöropati, diffüz yada fokal, periferik somatik yada otonomik sinir liflerinde oluşan hasar ile karakterize değişik klinik ve laboratuvar bulgularıyla seyreden nöropati tablosudur (7). Diabetin süresi, diabetik nöropati gelişiminde önemli risk faktörlerindedir. Otonom nöropati, vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilir (8,9). Diabetik hastalarda otonomik fonksiyonu ölçmek amacıyla birçok test önerilmektedir. Klinik bulguların subjektif olmaları nedeniyle, elektrodiagnostik, kantitatif duyu, otonomik fonksiyon yada morfometrik testlerle desteklenmesi gerekmektedir. En sık sinir ileti hızı (NCV) çalışmaları ve konvansiyonel iğne elektromyografisi kullanılmaktadır (7,10,11,12).

Çalışmamızda EDA ile, diabetik nöropatideki değişimin ve hipergliseminin periferik sinir sistemi üzerine olabilecek muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Elektrofizyolojik metod olarak basit, invazif olmayan EDA'nın diabetik nöropatinin erken tanısında uygulanabilirliğinin araştırılması da amaçlarımız arasında bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS (DM)

Diabetes Mellitus (DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği yada insülin rezistansı ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır (6, 7). Karbonhidrat metabolizmasına etkili hormonlar, insülin, glukagon, böbreküstü bezi hormonları, büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon, tiroid hormonlarıdır. Kan glukoz düzeyinin regülasyonunda, glukoz dar sınırlar içerisinde tutulur. Normal kan düzeyi açlıkta, ortalama 90 ± 15 mg/dl arasında bulunur, yemek sonrası kan glukozu düzeyi 120-140 mg/dl' ye kadar artar. Artan bu glukoz düzeyi insülin salgılanmasını uyararak en geç iki saat içerisinde kan glukoz düzeyinin normale dönmesini sağlar. Açlık hallerinde ise oluşan hipoglisemi sonucu glukagon salgılanması uyarılır. Glukagon da karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezisi artırarak kana glukoz verilmesini sağlayarak kan glukoz düzeyini normale getirir (7).

Beyin, eritrositler, lökositler ve böbrek medullası enerji kaynağı olarak sadece glukozu kullanırlar. Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinde ve özellikle hipoglisemide sempatik sinir sistemi direk olarak hipotalamusu uyarıcı etkiye sahiptir. Bu uyarı sonucu sürrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin; sempatik sinir uçlarından ise noradrenalin salgılanmasında artış olur. Adrenalin ve az oranda da noradrenalin cAMP aracılığı ile karaciğerde fosforilaz enzimini aktive ederek glikojenolizisi artırır ve glukoz düzeyinin artmasına sebep olur. Hipoglisemi sırasında görülen taşikardi, soğuk terleme ve kan basıncı yükselmesi adrenalin ve noradrenaline bağlıdır (7).

DM'un etyopatogeneziyle ilgili araştırmalar, hastalığın heterojen, hiperglisemi ile karakterize pek çok durumu içine alan bir sendrom olduğunu ortaya koymuştur. Etiyolojide insülin reseptörleri, pankreasın viral hastalıkları, otoimmünite, obesite gibi durumlar sorumlu tutulmuştur (7).

2.1.1. DM'UN SINIFLANDIRMASI

DM'un Amerikan Diabet Birliği tarafından önerilen etiyolojik sınıflandırması en çok kabul edilmektedir. Aşağıdaki Tablo 2.1'de görölmektedir (6).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırması

-
- I. Tip 1 Diabet
 - A. İmmün kaynaklı
 - B. İdiopatik
 - II. Tip 2 Diabet
 - III. Diğer özel gruplar
 - A. β -hücre fonksiyonlarında genetik bozukluklar
 1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
 3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
 4. Mitokondrial DNA
 5. Diğerleri
 - B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
 1. Tip A insülin direnci
 2. Leprekaunizm
 3. Rabson-Mendenhall sendromu
 4. Lipoatrofik diabet
 5. Diğerleri
 - C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
 1. Pankreatit
 2. Travma/Pankreatektomi
 3. Neoplazi
 4. Kistik fibrozis
 5. Hemokromatozis
 6. Fibrokalkuloz pankreatopati
 7. Diğerleri
 - D. Endokrinopatiler
 1. Akromegali
 2. Cushing's sendromu
 3. Glukagonoma
 4. Feokromositoma
 5. Hipertiroidizm
 6. Somatostatinoma
 7. Aldosteronoma
 8. Diğer
 - E. İlaç veya kimyasallara bağlı
 1. Vakor
 2. Pentamidin

3. Nikotinik asit
 4. Glukokortikoidler
 5. Tiroid hormonu
 6. Diazoksid
 7. β adrenerjik agonistler
 8. Tiazidler
 9. Dilantin
 10. α -interferon
 11. Diğerleri
- F. Enfeksiyonlar
1. Konjenital rubella
 2. Sitomegalovirüs
 3. Diğerleri
- G. İmmün kaynaklı diyabetin yaygın olmayan formları
1. "Stiff-man" sendromu
 2. Anti-insülin reseptör antikorları
 3. Diğerleri
- H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar
1. Down's sendromu
 2. Klinefelter's sendromu
 3. Turner's sendromu
 4. Wolfram's sendromu
 5. Friedreich's ataksisi
 6. Huntington's korea
 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
 8. Myotonik distrofi
 9. Porphyrin
 10. Prader-Willi sendromu
 11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

I. Tip 1 DM

Pankreatik insülin salgısının mutlak eksikliği veya yokluğu sonucu gelişen bir hastalıktır. Karaciğerden glukojenolizis ve glukoneogenesis ile glukoz, yağ dokusundan lipoliz ile serbest yağ asitleri, kas dokusundan da proteoliz ile aminoasitler dolaşıma geçerler. Yağ asitlerinden kaynaklanan keton cisimcikleri kanda birikerek ketozis ve ketonüri oluşmaktadır. Periferik glukoz kullanımının duraklaması, glikojen sentezinin durması ve intestinal glukoz emiliminin devam etmesi ile ağır bir hiperglisemi oluşmakta, bunların sonucunda poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Glukozun böbrekten geri emilim eşiği aşıldıktan sonra ise glukozüri oluşmaktadır. Bu da ozmotik etki ile poliüri ve dehidratasyona yol açmaktadır (6, 7).

Tip 1 DM, genel diyabet popülasyonunun % 10 ila % 20' sini oluşturmaktadır. DM'un en önemli nedeni otoimmün olaylar sonucu pankreas β hücrelerinin tahrip olmasıdır. Adacık hücre antikorları (ICA) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD)'a karşı antikorlar

tanıda % 85 pozitif saptanabilir. Otoimmün mekanizma ile bazı HLA tiplerinin yakınlığı (özellikle DR3 ve DR4), bazı viral ve kimyasal ajanların otoimmün olayları başlattığına ait deliller mevcuttur (7, 13).

Tip 1 DM tanısı; klinik semptomlar, otoimmün belirleyiciler, ketozis yada ketozise meyil olması ile konabilir. Tip 1 DM, genellikle çocukluk ve adölesan çağda ani olarak başlar, ancak erişkinde de başlayabilmektedir. Hastalar ketozise meyilli ve genellikle zayıftır. Hasta hekime genellikle poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik ve kilo kaybı gibi şikayetlerle başvurur. Hastalığın başlangıcında insüline geçildikten bir süre sonra bazı hastalarda insülin ihtiyacının azaldığı yada kaybolduğu geçici bir dönem görülmekte ve "balayı dönemi" denilmektedir. Hastalarda insülin tedavisi hiperglisemiye düzeltmek ve ketoasidoz tablosunu önlemek açısından gereklidir.

II. Tip 2 DM

Genel diabet popülasyonunun % 80 -90'ını oluşturmaktadır. Hastalık, insülin rezistansı ve rölatif insülin eksikliği sonucu oluşmaktadır. Asemptomatik bir dönemi takiben klasik diabet semptomları başlar. Bazı hastalarda tesadüfen glukozüri veya hiperglisemi bulunması ile tanısı konur. Spontan ketoasidoz Tip 2 DM'da gelişmez. Ancak ağır enfeksiyonlar ve ağır stres yapan durumlarda ketoasidoz ve koma görülebilir (7, 13).

Hastalık her yaşta görülebilmekle beraber erişkin yaşlarda daha sık ortaya çıkar. Genetik faktörler daha etkindir. Monozigot ikizlerde görülme ihtimali artar. Bu hastaların % 85'i obezdir. Genellikle sinsi başlangıç gösterir ve tesadüfen hipergliseminin saptanması ile tanısı konur. Daha hastalığın başında geç (retinopati, nefropati, nöropati) diabet komplikasyonları ile karşılaşılabilir. Hiperglisemiye bağlı olarak poliüri, polidipsi, halsizlik, ciltte kaşıntı, impotans gibi şikayetler görülebilir.

2.1.2. DM'UN TANISI

DM'un tanısı, klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal bulgularla konmaktadır. Plazma glukoz düzeyinde yükselmeye eşlik eden susuzluk hissi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı olması patognomoniktir. Asemptomatik hastalarda ise yegane tanı yöntemi açlık plazma glukoz yönteminin ölçülmesidir (6, 7).

Diabetes mellitusun tanı kriterleri (6):

- En az 8 saatlik kalori alımının engellendiği açlık sonrası açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması
- Diabetin semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı) ile herhangi bir zamanda alınan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması
- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2. saatte plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması.

OGTT, ailede yoğun DM hikayesi olması, obezite (vücut kitle indeksi >30 kg/m²), tarama testlerinde açlık plazma glukozunun 110 mg/dl'nin üzerinde ancak 126 mg/dl'nin altında olması, izah edilemeyen retinopati, nefropati, nöropati gibi durumların olması, gestasyonel DM' in araştırılmasında yapılmaktadır (7).

Açlık plazma glukozu;

- <110mg/dl (6.1 mmol/l) ise normal,
- ≥ 110 ve <126 mg/dl ise bozuk açlık glukozu,
- ≥ 126 mg/dl ise diabet tanısı konur (6).

OGTT'de glukoz verilmesinden 2 saat sonra plazma glukozu;

- <140 mg/dl (7.8 mmol/dl) ise normal glukoz toleransı,
- ≥ 140 mg/dl ve <200 mg/dl ise bozuk glukoz toleransı,
- ≥ 200 mg/dl ise diabet tanısı konur (6).

Glikozile hemoglobin (HbA_{1c}) değerinin saptanması normal koşullarda önceki 2-3 aylık ortalama glukoz düzeyleri ve glisemik kontrol hakkında bilgi verir (7).

2.1.3. DM'UN KOMPLİKASYONLARI

2.1.3.1. Akut Komplikasyonları

A. Diabetik Ketoasidoz (DKA)

Mutlak yada rölatif insülin eksikliği ile karakterizedir. Hiperglisemi (>300-350 mg/dl), ketonemi (>3-5 mmol), asidoz, artmış anyon gap ile karakterizedir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, turgor ve tonusta azalma, göz kürelerinde  okme, hipotansiyon, taşıkardi, hiperventilasyon, kussmaull solunumu, konfüzyon, uykuya eğilim ve koma tablosu vardır. Hücreler glukozu hücre içine alamadığından enerji için yağ asitlerini kullanırlar. Yağ asitlerinin yıkımı sonucu ketoasitler oluşur. Bu ketoasitlerin kanda birikmesi olayına "ketoasidoz" adı verilir. Ketoasitlerin böbrek eşikleri düşüktür ve fazlası idrarla atılır. Buna da" ketonüri" denir. Ketonüri, glukozüri ve poliüri sonucu ozmotik diürez gelişir, idrarla elektrolit ve su kaybedilir. DKA, bazen Tip 1 DM'un ilk bulgusu olarak görülebilir (7).

B. Hiperosmolar Nonketotik Koma

DM'un ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, dehidratasyon, hiperosmolarite ve mental bozuklukla karakterize mortalite oranı yüksek akut bir tablosudur. Tip 2 DM'lu hastalarda daha sık görülür (7).

C. Laktik Asidoz Koması

Kanda laktik asitin artması ile karakterizedir, asıl kaynak eritrositlerdir. Renal yetmezliği, kardiovasküler kollapsı, enfeksiyonu olan diabetik hastalarda sıklıkla oluşur (7).

D. Hipoglisemi Koması

Fazla insülin ve oral hipoglisemik ajanların alınması veya fazla egzersiz yapılması veya yetersiz gıda alınımı sonucu oluşur. Çarpıntı, terleme, bulantı, halsizlik ve konsantrasyon bozukluğuyla seyreden bir semptom kompleksidir (7).

2.1.3.2. Kronik Komplikasyonları

A. Diabetik Nöropati

Diffüz yada fokal, periferik somatik yada otonomik sinir liflerinde oluşan hasar ile karakterize değişik klinik ve laboratuvar bulgularıyla seyreden nöropati tablosudur. Diabetik nöropati prevalansı % 0-93 arasındadır (7, 14, 15).

Diabetik nöropatinin sınıflandırılması 1988 yılında San Antonio'da düzenlenen konferansta gerçekleştirilmiş olup, hastanın semptom profili, nörolojik muayene, kantitatif duyu (QST), sinir iletim hızı (NCV) ve otonom fonksiyon testlerinin en az birinin ölçülmüş olması gereği ortaya konmuştur (7). Buna göre;

Diabetik nöropatinin sınıflandırılması

I. Subklinik nöropati

A. Anormal elektrodagnostik testler

- a) azalmış sinir iletim hızı
- b) azalmış uyarılmış kas veya sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü

B. Anormal QST

- a) anormal kardiovasküler refleksler
- b) değişmiş kardiovasküler refleksler
- c) hipoglisemiye anormal biokimyasal cevap

II. Klinik nöropati

A. Diffüz somatik nöropati

a) distal simetrik sensorimotor polinöropati

1. primer küçük lif nöropati
2. primer geniş tip nöropati
3. miks

b) otonom nöropati

1. kardiovasküler otonom nöropati
2. anormal pupiller disfonksiyon
3. gastrointestinal otonom nöropati
 - gastroparezis
 - diabetik diare
 - konstipasyon
 - anorektal inkontinans
4. genitoüriner otonom nöropati
 - mesane disfonksiyonu
 - seksüel disfonksiyon
5. hipoglisemiyi tanımama/ cevapsızlık
6. sudomotor disfonksiyon

B. Fokal nöropati

a) mononöropati

b) mononöropati multipleks

c) amyotrofi

Tip 2 DM'da normalde % 25 görülen nöropati, diabet süresi 25 yıla ulaştığında bu rakam % 50'ye yükselir. Tip 1 DM'da ise ilk 5 yılda nöropati görülmesi nadirdir. Diabetik nöropati için potansiyel risk faktörleri; DM süresi, hastanın yaşı, sigara, hastanın boyu, hipertansiyon, HDL düşüklüğü, LDL ve lipoprotein (a) düşüklüğü, gliseminin kontrolü, genetik faktörler ve malnutrisyondur (7).

Vasküler komplikasyonlar

Epinöral damar ateroskleroza; DM'da hızlanmış ateroskleroz söz konusu olup, ateromatöz plaklar majör damarlarda gelişir ve nöropati patogeneğinde rolü olmadığı düşünülür (7, 16).

Endonöral mikrovasküler hastalık; mononöropati vasküler bir hastalık olarak kabul edilmektedir. DM kontrolünden bağımsız olarak akut gelişmesi ve tedavi verilmeksizin kendiliğinden düzelmesi vasküler teoriyi desteklemektedir. Distal simetrik nöropati patogeneğinde de mikrovasküler teori rol oynamaktadır (7, 16, 17).

Somatik nöropatiler

a. Simetrik distal polinöropati: Diabetik nöropatide en sık rastlanan tablodur. Primer olarak duyu lifleri etkilenip, motor lifler daha az oranda tutulur. Uzun sinirlerin tutulumunda, pozisyon ve vibrasyon duyusu kaybı, azalmış refleksler saptanırken, küçük liflerin tutulumunda öncelikle alt ekstremitelerde termal duyarlılığın azalması, azalmış yüzeysel dokunma ve ağrı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı nöropatide, ağrı olduğunda sinir iletim hızı genellikle normal yada minimal azalmıştır. Diabetiklerde ayaktaki nöropatik ülserler önemli bir morbidite nedenidir. Duyu kaybı ve buna bağlı tekrarlayan travmalar ülser gelişimine yol açar. Bozulmuş ağrı ve propriosepsiyon duyusuna bağlı tekrarlayan minör travmalar sonucu nöropatik artropati oluşur (7).

b. Proksimal motor nöropatisi (diabetik amyotrofi): Ağrı, ciddi kas atrofisi ve kas fasikülasyonu ile karakterizedir. Genellikle akut olarak başlar, özellikle iliopsoas, quadriseps ve adduktor kaslarda ortaya çıkar. Tip 2 DM'da daha sık görülür, akut tabloda proksimal sinirlerde ve lumbosakral pleksusta infarklar, kronik formda metabolik faktörler etkili olmaktadır (7).

c. Radikülopati (trunkal mononöropati): Sinir köklerini etkileyen, unilateral ve asimmetrik görülen sensori nöropati tablosudur. Yaşlılarda daha sıktır, kök trasesinde hiperestezi olur (7).

d. Fokal nöropatiler: Tek bir sinirin (mononöropati) yada birden fazla sinirin (mononöropati multipleks) dağılımında gözlenen nörolojik bozukluktur.

Otonom nöropati

Vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilir. Periferik nöropatisi olanların yaklaşık yarısında asemptomatik otonom nöropati saptanmıştır. Azalmış ekzersiz toleransı, ödem, paradoksik nokturnal hipertansiyon, konstipasyon, diare, termoregulasyon bozukluğuna bağlı sıcak intoleransı, anhidroz, hiperhidroz, nörojenik mesane, impotans gelişir (7, 9, 11).

Diabetik nöropati teşhisinde; medikal ve nörolojik hikaye ve fizik inceleme önem taşır (8, 9). Klinik bulguların subjektif olmaları nedeniyle, elektrodiagnostik, kantitatif duyu, otonomik fonksiyon yada morfometrik testlerle desteklenmesi gerekmektedir. En sık kullanılan iki elektrodiagnostik metod, sinir ileti hızı (NCV) çalışmaları ve konvansiyonel iğne elektromyografisidir (7, 10, 11, 12). Semptomatik diffüz simetrik periferik nöropati durumunda, elektrofizyolojik testlerde duyu sinir aksiyon potansiyelinde azalma en sık gözlenen bulgudur. Diabetik nöropatiden korunmak için primer amaç normogliseminin sağlanmasıdır (7).

B. Diabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde 20-45 yaş arasındaki kişilerde en sık görme azlığı nedenlerinin başında gelmektedir. Prevalansı Tip 1 DM'da % 40, Tip 2 DM'da % 20 oranındadır. Diabetik retinopatide en önemli risk faktörü diabetin süresidir. Diabette mikroanjyopati önemli bir komplikasyondur ve reovaskülarizasyon diabetik retinopatinin bir özelliğidir (19). Prematür katarakt, lensde retraksiyon bozuklukları (çift görme, görme adaptasyon kusuru, göz kaslarında parezi), retinopati (mikroanevrizmalar, katı eksuda, retina kanamaları, neovaskülarizasyon), vitreus kanamaları ve fibrozis, retinal dekolman ve körlük oluşabilir (18, 19).

C. Diabetik Nefropati

DM'un en ciddi komplikasyonlarından biridir. Diabetik hastaların %35'inde son dönem böbrek hastalığı gelişir. Genellikle kan basıncı yükselmesi olaya eşlik etmektedir. Patolojik değişikliklerin temel nedeni, intra/extrarenal arterlerde ateroskleroz ve glomerüler kapiller mikroanjiopatidir (7).

D. Deri ve Mukozalar

Piyojenik enfeksiyonlar, eruptif xantomlar, bacakların ön kısmında nekrobiosis lipoidika diabetorum görülür. Pretibial bölgede diabetik dermopati denen kahverengi, yuvarlak, ağrısız, atrofik lezyonlar olur. Candida enfeksiyonları sık görülür (7).

2.1.4. DM TEDAVİSİ

DM tedavisinde diyet temel şarttır. Orta derecede obez ve hiperglisemik hastalarda kilo azaltılması önemlidir. Tedavide ilk adım, belki de ilk önlem hastanın hastalığı ile ilgili eğitimidir. Hasta, hastalığının belirtilerini, komplikasyonlarını, diyetin önemini bilmelidir. DM tedavisinde egzersiz, kilo verilmesini kolaylaştırması, dokuların insüline duyarlılığını artırması, kan basıncı ve hiperlipidemi gibi kardiovasküler risk faktörlerinde olumlu yönde değişiklikler yapması ve hastanın yaşam kalitesini yükseltip kendini daha iyi hissetmesini sağlaması gibi nedenlerle tedavinin önemli bir unsuru kabul edilmektedir. İlaç tedavisinde diabetin tipi önemlidir. Oral hipoglisemik ilaçlarla Tip 2 DM'da insülin rezistansını önlemek ve beta hücresinin bozulmuş olan insülin salgılama fonksiyonunu düzeltmek hedeflenmiştir. Tip 1 DM'lu hastaların tedavisi için insülin mutlaka gereklidir. Tip 2 DM'lu hastaların tedavisinde de oral hipoglisemik ilaçlara cevapsızlık, akut enfeksiyon, myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, böbrek yetmezliği, gebelik gibi çeşitli durumlarda insülin gerekli olabilir (6, 7).

2.1.5. DİABET MODELİ OLUŞTURULMASI

Cerrahi yöntemle pankreatektomi yapılarak veya farmakolojik ajanlar uygulayarak gerçekleştirilir. Çeşitli çalışmalarda diabette hipergliseminin oluşturduğu bozuklukların

ve tedavi yöntemlerinin incelenmesi için farmakolojik ajanlardan streptozotosin (20, 21) veya alloksan kullanılmıştır (22). Streptozotosin ve alloksan antineoplastik ilaçlar olup malign karsinoid ve pankreas langerhans adacığı kaynaklı tümörlerin tedavisinde kullanılır. Bu ajanlar pankreas langerhans adacığında insülin salgılayan β hücrelerini irreversibl inhibe ederek deney hayvanlarında diabet oluşturmaktadır (20).

2.2. DERİ VE DERİNİN ÖZELLİKLERİ

2.2.1. DERİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Deri, yüzeyden içe doğru epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarından oluşmuştur (Şekil 2.1). Fötal hayatın 4. ayından itibaren deri erişkinlerdekine benzer şeklini alır (23). Epidermis ve ekleri ektodermden, dermis ve hipodermis mezodermden gelişir.

2.2.1.1. Epidermis

Epidermal hücreler ve melanosit denen pigmenter hücrelerden oluşmuştur. Epidermal hücreler epidermis içinde dört tabaka (stratum korneum, st. granülozum, st. malpighi, st. germinativum) oluştururlar. El ayası ve ayak tabanı içerisinde, ek olarak, keratinizasyonda rol oynayan ve eleidin içeren st. lusidum tabakası bulunur. Epiteyal hücreler en alt kattan üst kata kadar içerik bakımından ve morfolojik olarak değişimler geçirip sonunda keratinize olur ve dökülür (24).

2.2.1.2. Dermis ve Hipodermis

Derinin kan ve lenf damarları, sinir lifleri bağ dokusu hücreleri ve lifleri, epidermal ekler olan kıl, kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri bu tabakada yer alır (25, 26). Kıllar follikulus pili içine yerleşmiştir ve bir ostium ile deriye açılırlar. Yağ bezleri kıl folikülleri ile sıkı ilişki halindedir ve pilo-sebase üniteyi oluştururlar. Bu bezler, küçük bir kanal ile follikulus pili'nin infundubulum'una açılır. Yağ bezleri el ve ayakta bulunmazlar (24, 26).

Deri, korium ile subkutis arasında oluşmuş zengin bir damar ağı tarafından beslenir. Bu ağdan çıkan subpapiller arterler, venöz kapillerler ile ağzlaşılır. Epidermal eklerin damarlanması özellikle zengindir. Derinin lenf damarları venlerini izler (26).

Deri myelinli ve myelinsiz sinirlerden zengin bir organdır. Myelinli olanlar; meisner (temas duyusu), krause (soğuk duyusu), ruffini (sıcak duyusu), paccini cisimcikleri (deği ve basınç duyusu) ve serbest sinir uçları (ağrı duyusu) şeklinde sonlanarak duyuusal fonksiyon yaparlar. Otonom sinir sistemi ile ilişkili myelinsiz sinir lifleri ise vasküler, sekretuar ve muskuler aktivetede rol oynar.

2.2.2. TER BEZLERİ

Bu bezler Schiefferdecker tarafından lokalizasyon ve fonksiyon bakımından iki gruba ayrılmıştır (27).

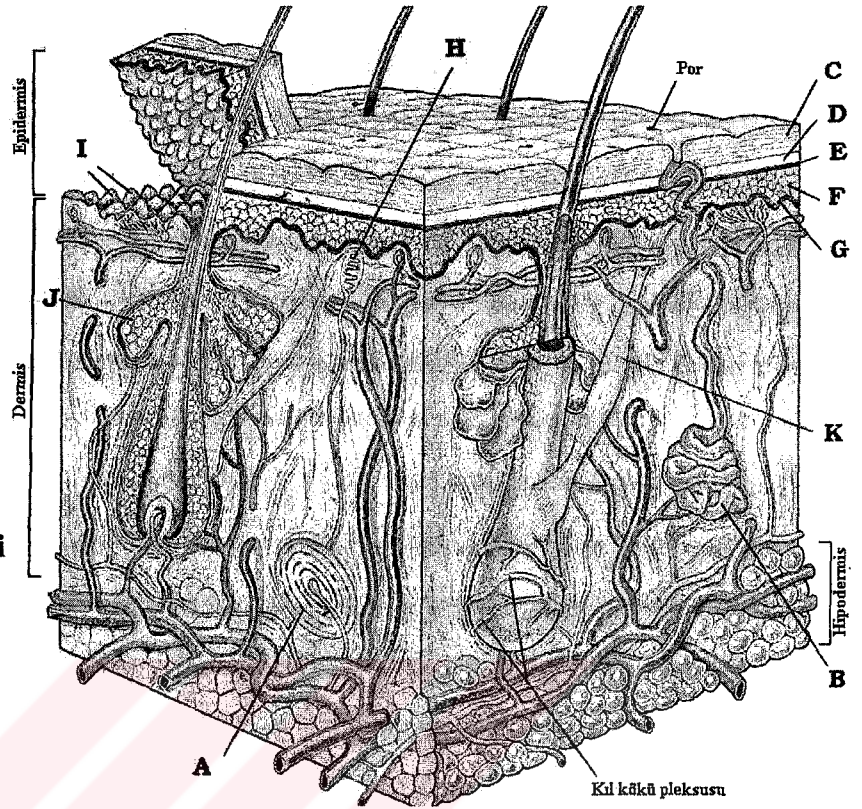
2.2.2.1. Apokrin Bezler

Anogenital bölge, kasıklar, koltuk altı, meme başında bulunurlar, düşük salgılama kapasitesine sahiptirler, pubertede aktive olurlar. Bir kıl folikülü içine açılırlar. Sekresyon sırasında hücrenin apikal kısmı bütünlüğünü yitirir. Sinirsel innervasyonu olmayan bu bezlerin salgılarının pH'sı hafif asitten alkaliye kadar değişir (26 ,27).

2.2.2.2. Ekrin Bezler

Direk olarak deri yüzeyine açılırlar. Isı düzenlenmesinde rol alırlar. Emosyonel stres, sekresyona ve terlemeye neden olur. Palmar ve plantar yüzeyde olanlar, emosyonel strese cevap verirler, alın ve göğüste bol olmak üzere neredeyse tüm vücut yüzeyinde dağılmış milyonlarca bulunurlar, sayısı neredeyse 100 g böbrek ağırlığındaki nefron sayısına eşittir. Sekresyon hızları diğer ekzokrin bezlerden daha hızlıdır. Ekrin bezlerin yapısı Şekil 2. 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Ekrin ter bezleri basit tübüler bezlerdir. Salgı yapıcı kısımları dermis ve hipodermiste yer alır. Ter, kıvrımlı bir kanal vasıtasıyla deri yüzüne açılır. Salgılama sırasında hücre morfolojisinde bir değişme olmaz (28). Ekrin ter bezlerinin anatomik olarak sempatik sinir sistemine ait olan fakat

- A-Passini cisimciği**
- B-Ter bezi**
- C-Stratum korneum**
- D-Stratum lucidum**
- E-Stratum granulosum**
- F-Stratum spinosum**
- G-Stratum bazale**
- H-Meissner cisimciği**
- I-Dermal papilla**
- J-Yağ bezi**
- K-Muskulus erektrör pili**



Şekil 2.1. EDA ile ilgili epidermal yapılar ve bir ektrin ter bezini gösteren palmar derinin şematik yapısı

postgangliyonik ucundan asetilkolin salgılayan sinir lifleri ile innerve edildikleri ilk defa 1934 yılında gösterilmiştir (25). İnsan ektrin ter bezleri, asetilkolin ve kolinerjik maddelere çok duyarlıdır. Kolinerjik maddelerin ektrin sudorifik etkisi atropin ile ortadan kaldırılır (4, 27, 29). Atropin, ektrin ter bezlerinde sekresyonu bloke ederek deri direncini yükseltir (29, 30, 31). Adrenerjik maddelerin intradermal enjeksiyonu da lokal terleme cevabı oluşturur. Adrenalin ile oluşan cevap atropin ile inhibe edilemez fakat antiadrenalin maddeler tarafından ortadan kaldırılır (27). Bazı araştırmacıların sempatik maddelerin bu etkisini ter kanalları etrafındaki myoepitelial hücrelerin kasılmasına bağladıkları bildirilmiştir (27).

Ektrin ter bezlerinin en önemli fonksiyonu termoregülasyondur. Ektrin ter bezlerinin fizik ve termal uyarılara cevabı bölgesel farklılık gösterir. El ve ayak ektrin ter bezlerinin termal uyarılara cevap eşiği daha yüksektir (27). EDA araştırmalarında palmar ve plantar bölgeler kullanılmaktadır (1, 32).

2.2.3. DERİNİN FİZYOLOJİSİ

Bütün hayvanlarda deri koruyucu bir organdır. İnsanlarda derinin başlıca fiyolojik fonksiyonları:

a. Duyu fonksiyonu: Deri, yapısında bulunan reseptörler vasıtasıyla dokunma, soğuk, sıcak ve ağrı gibi duyuları alır ve bu duyular afferent lifler ile merkezi sinir sistemine iletilir (24, 26).

b. Koruyucu fonksiyonu: Melanositlerdeki melanin pigmenti ile ışığa karşı korunmayı ve mekanik korumayı sağlar (24).

c. Detoksifikasyon fonksiyonu: Ekrin ter bezlerinin salgısı ile vücut için toksik olan maddeler atılır (26).

d. Depo fonksiyonu: Deri büyük miktarda karbonhidrat, yağ ve su depolayabilir. Vücut suyunun % 6,6-11' i deride bulunur (25).

e. Metabolizma: Deride kolesterolden ultraviyole ışınları etkisinde kolekalsiferol yapılır. Bu madde D vitamininin ön maddesidir. Böylece deri, mineral metabolizmasında rol oynar (25, 26).

f. Absorbsiyon: Deri özellikle yağda eriyebilen maddeleri, vitamin ve hormonları absorbe edebilir (24).

g. Antimikrobik etki: Ekrin salgı pH'sı 4,2-5,6 olan bir asit manto oluşturarak mikrop üremesini engeller.

h. Terleme ve vücut ısısının düzenlenmesi: EDA'yı belirleyen faktörlerdendir. Terleme, çevre sıcaklığının yükselmesi veya emosyonel terleme alanları denen el ayası ve ayak tabanlarındaki ter bezlerinin çeşitli emosyonel uyarılarla aktive olması ile gerçekleşir. Ter bezlerinin sekretuar bölümü, primer sekresyon denen, iyon içeriği

plazmaya benzeyen fakat protein içermeyen bir sıvı salgılar. Primer sekresyon ter bezi kanalında akarken Na^+ , Cl^- ve su geri emilir. Ter bezleri sempatik sinir sistemi ile şiddetli uyarıldığında sekresyon hızlanır ve salgı kanaldan hızla geçtiği için geri emilen Na^+ , Cl^- ve su miktarı azalır, bu nedenle de toplam salgı miktarı artar (33).

Vücut ısısı düzenlenmesi, hipotalamustaki ısı düzenleme merkezleri tarafından ayarlanır. Preoptik alan ve anterior hipotalamustaki nöronlar sıcak reseptörlerinden gelen uyarılarla depolarize olurlar ve ısı yükseldikçe bu nöronların deşarjı artar. Hipotalamus, septum ve orta beyindeki retiküler formasyonda nöronlar, soğuk reseptörlerinden gelen uyarılarla depolarize olurlar. Başka bir nöron grubu da deri ve derin dokulardaki sıcak ve soğuk duyasunu alan reseptörlerden beyine gelen sinyallere cevap olarak deşarj hızlarını değiştirirler. Organizmada ısı düzenlenmesi, hipotalamustaki ısı ayar noktası üzerinden olur. Isı ayar noktası kritik değerin altına inince, ısı üretimini arttırıcı mekanizmaları başlatmak üzere, perifere sempatik lifler ile sinyaller iletilir (25).

Terleme, sadece ısının yükselmesi değil, aynı zamanda emosyonel terleme alanları denen el, ayak tabanları ve aksilladaki ter bezlerinde, çeşitli emosyonel uyarılarla da aktive edilir. Emosyonel terlemeye de sempatik sinir sistemine ait lifler aracılık eder (25). Kişinin emosyonel durumunun değişmesi emosyonel terlemeyi etkiler ve bu olay EDA'yı belirleyen en basit temeldir.

2.3. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)

2.3.1. EDA'NIN TANIM VE TARİHÇESİ

EDA, sempatik sinir sistemi ile uyarılan ekrin ter bezlerinin (sudorfik) ve onunla ilişkili dermal, epidermal dokuların (nonsudorfik) elektriksel aktivitesidir (34, 35). Emosyonel terleme ile ilgili sinirsel yapıların aktivitesini yansıtır. Deri yüzeyinden iletkenlik değişimi şeklinde kaydedilir (29, 36). Derideki iletkenlik sabit olmayıp zaman içinde değişmektedir. Bu ter bezlerinin tonik aktivitesidir "Deri İletkenlik Seviyesi (SCL)" olarak adlandırılır. Bir subjeye uygulanan otonomik etkili ses, ışık, derin inspirasyon gibi uyarılar iki bölge arasında var olan iletkenlik farkında ani ve geçici bir değişmeye

neden olur (27). Ter bezi aktivitesindeki belirtilen ani değişme, fazik aktivite olarak bilinir ve “Deri İletkenlik Cevabı (SCR)” olarak adlandırılır. Uyarının belli aralıklarla tekrarlanması oluşan cevapların genliklerinin giderek azalmasına ve sonunda kaybolmasına neden olur. Bu fenomen “kanıksama”, “alışkanlık” (habituation) olarak bilinir (37). Ekrin ter bezlerinin dinlenme durumundaki aktivitesi ve bu aktivitede uyarılar ile oluşturulan değişiklikler çeşitli yöntemler ile kaydedilebilir. Kaydedilen bütün parametreler “Elektrodermal Aktivite” kavramı içinde yer alır. EDA, ter bezlerinin aktivitesinin miktarı ile direk olarak ilişkilidir, genellikle beynin uyanıklık düzeyi ve anksiyetenin bir göstergesi olarak yorumlanır (5).

Deri, iletken özellikler gösteren ve yapıları boyunca potansiyel farkının oluştuğu iyonik membranlar sınıfına dahildir. SCR’den ve kısmen SCL’den sorumlu olan ter bezinin sekretuar kısmının membranıdır. SCL’nin kalan kısmından sorumlu olan nonsudorifik epidermal yapıların membranıdır. Derinin elektriksel aktivitesi bu membranların fonksiyonu ile açıklanmaktadır. Deride iletkenlik oluşumu, farklı iyonlara seçici geçirgen olan membranlardaki polarizasyonun oluşumu gibi düşünölmüştür. Epidermal membran negatif yüklü bir membran gibi davranır, katyonları geçirir. Eksternal elektrolit içindeki anyonların fazlası kalır. Böylece deri yüzeyi negatif kalarak derinin dışı ile içi arasında potansiyel farkı oluşur.

Ter bezlerinin aktivitesinin kaydedildiği çalışmalar yaklaşık yüz yıllık geçmişe sahiptir (38). 1888 yılında Fere’ nin orijinal çalışmasından bugüne kadar, ekrin ter bezlerinin aktivitesi Elektriksel Deri Direnci, Galvanik Deri Direnci, Elektrodermal Refleks, Galvanik Deri Refleksi, Orienting Refleks, Psikogalvanik Refleks, Elektrodermal Aktivite gibi adlarla anılmıştır (39).

EDA’nın temel mekanizmalarını açıklamaya yönelik üç farklı teori ileri sürölmüştür. Bunlar müsköler, vasköler ve sekretuar teorilerdir (4, 29). Fere tarafından 1888 yılında ileri sürölen vasköler teoride otonom cevaplara neden olan uyarıların, EDA’nın kaydedildiği yerlerde refleks vazokonstriksiyona neden olduğunu ve derideki elektriksel değişikliklerin vasköler tonusdaki değişiklikler sonucu oluştuğu bildirilmiştir (4). Daha sonra 1902 yılında Sommer tarafından ileri sürölen müsköler teoride; deri altındaki kasların elektriksel aktivitesinde oluşan değişiklikler EDA’dan sorumlu tutulmuştur (4,

29). Tarchanoff sekretuvar teorisinde ise; deriye gelen sempatik kolinerjik liflerin elektrodermal cevaba aracılık ettiğini, bu cevabın vasküler değişiklikten tamamen bağımsız oluşan ter bezlerindeki bir cevap sonucu olduğunu ileri sürmüştür (4). Sekretuvar teori bu günde geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriyi savunan araştırmacılar, deriye gelen sempatik kolinerjik liflerin elektrodermal cevaba aracılık ettiğini, bu cevabın vasküler değişiklikten tamamen bağımsız olarak oluşan ter bezlerindeki bir cevap sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (4, 27). Bugün çok iyi bilinmektedir ki otonom etkiler oluşturan ses, ışık, derin inspirasyon gibi uyaranlar uyanık subjelere uygulanınca postgangliyonik ucundan asetilkolin salgılayan sempatik sinir lifleri aracılığı ile ekrin ter bezlerinin aktivitesinde ani ve geçici cevaba neden olmaktadır (27, 31). Çeşitli psişik uyaranlarında ekrin ter bezlerinin aktivitesinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar ekrin ter bezi cevabı oluşturan psişik durumları artmış dikkat, yükselmiş bilinç, anlayışta ani duraklama, problem çözme, anksiyete durumları olarak sayılmaktadır (27, 40).

2.3.2. EDA'NIN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Elektrodermal cevaplar birbiri ile ilişkili iki temel fenomeni kapsar. Fere tarafından bulunan ilki, deriden bir akım geçirildiği zaman bir uyarının etkisi ile derinin elektriksel direncinin değişmesidir. İkinci fenomen; herhangi bir uyaran etkisinde vücut yüzeyinin iki alanı arasındaki potansiyel farkı değişimidir (29). Ter bezlerinin aktivitesi bahsedilen iki fenomenden birini kaydeden ekzosomatik ve endosomatik iki farklı yöntem ile ölçülebilir (29).

2.3.2.1. Ekzosomatik Yöntem

Deriden, üzerine yerleştirilen iki elektrot vasıtasıyla bir dış kaynaktan oluşturulan akım geçirilir. Bu yöntemde temel ilke Ohm Kanunu'dur. Bir iletkenin iki ucu arasına uygulanan potansiyel farkının (V), o iletkenden geçen akım şiddetine (I) oranı sabittir ve iletkenin direnci olarak bilinir. Bu ilişki ($R=V/I$) formülü ile ifade edilir. Ayrıca bir iletkenin direnci onun iletkenlik gücü (C) ile ters orantılıdır ($R=1/C$). Bu yöntem, uygulanan akımın özelliğine göre iki metodu içerir:

a. Sabit akım metodu: İki elektrot arasına uygulanan akımın şiddeti sabit tutulur. Bu durumda potansiyel değişimleri direncin değişimini yansıtır. Bu metodla direnç ölçülmektedir (4, 27, 29). Sabit akım devresinde akım kaynağının direnci subjenin direncinden çok daha büyüktür. Böylece akım, subje direncindeki dalgalanmalardan etkilenmeksizin hemen hemen sabit kalır (29).

b. Sabit voltaj metodu: İki elektrot arasına uygulanan akımın voltajı sabit tutulur. Böylece, akım şiddetinin değişmesi $1/R$ 'nin, yani iletkenliğin (C) değişimini verir. Bu yöntemle iletkenlik ölçülmektedir (4, 27, 29).

2.3.2.2. Endosomatik Yöntem

Deriden dış kaynaklı bir akım geçirilmez. Elektriksel aktivitenin kaynağı derinin kendisi ve onun elektrot-elektrolit sistemi ile etkileşimidir. Bu yöntem ile deri potansiyeli kaydedilmektedir (27).

Elektrodermal aktivite ile ilgili ilk çalışmalarda sabit akım metodu daha çok kullanılırken 1971 yılında Lykken ve Venables'in (41) çalışmalarında bildirdikleri standart ölçüm yöntemlerinden sonra sabit voltaj metodu daha çok tercih edilmiştir. Çünkü direnç, ter bezinin dolaylı yoldan aktivitesini gösterirken, iletkenlik direk aktiviteyi yansıtmaktadır (27, 29, 41). Aslında, bir uyarı takiben derinin elektriksel direncindeki düşme cevap değil, cevabın sonucudur. Cevap ise ter bezi aktivitesindeki artıştır. Bu nedenle biyolojik olarak en anlamlı ölçüm, ter bezi aktivitesi ile doğru ilişkili olan ölçümdür (29). Bugün araştırmacıların çoğu 1967 yılında Psikofizyolojik Araştırma Topluluğu'nun Adlandırma Komitesi ve Venable ve Martin' in önerdiği terminolojiyi kullanmaktadır (27, 29). Buna göre; sabit voltaj metodunun kullanıldığı çalışmalarda uyaransız dönemdeki iletkenlik değerinin deri iletkenlik seviyesi (SCL), uyarı ile oluşan iletkenlikteki değişim değerinin, deri iletkenlik cevabı (SCR) olarak adlandırılması önerilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler için değerlerin logaritması alınmıştır (5).

EDA modellerinde, ter bezlerinin aktivitesi, ter kanallarının doluluğu, korneum tabakasının vibrasyonu ve ilgili dermal yapılar ve membranların etkinliği gibi faktörlere dikkat edilmiştir (42).

2.3.3. EDA'NIN PARAMETRELERİ

2.3.3.1. Tonik Parametreler

Deri iletkenlik seviyesi (SCL): Ter bezlerinin dinlenme durumundaki aktivitesidir (27). Çalışmamızda sabit voltaj yöntemi kullanılmıştır. Kişinin istenen bir andaki deri iletkenliği sabit voltaj cihazı üzerinden okunabilir. Bu işlem sabit voltaj cihazının ayar düğmesi 0 (sıfır)'dan başlayıp artırılarak Cihaz 9.92'de kalibre edilmektedir. Ölçülen iletkenlik, sabit değildir. Sabit voltaj cihazı, IBM uyumlu bir bilgisayara bağlanarak BASIC dilinde yazılmış bir program yardımıyla, istenen bir anda traseden iletkenlik değeri okunabilmektedir. Çalışmamızda uyarıdan önceki iletkenlik değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirilmiştir (3, 23).

Uyaranla ilişkisiz dalgalanma sıklığı (Nonspesik dalgalanma, SCFr): Bir uyaran olmadan ter bezi aktivitesinin geçici değişmesi olarak tanımlanabilir. SCFr, uyaransız dönemdeki dalgalanmaların sayısı zamana bölünerek bulunmaktadır (43, 44, 45).

2.3.3.2. Fazik Parametreler

Otonomik etkili uyaranların oluşturduğu ter bezi aktivitesindeki değişikliklerdir (46). EDA çalışmalarında kullanılan uyarılar bir dizi halinde uygulanmaktadır. Bir uyarı dizisine karşı oluşan iletkenlikteki en az %1'lik değişimin cevap olarak kabul edilmesi için cevabın tanımlanması gerekmektedir. Araştırmacıların çoğu her uyarıyı izleyen 1-5 sn arasında oluşan iletkenlik değişimini cevap olarak kabul etmektedir (44, 45, 47). Belirtilen zaman aralığı dışında oluşan iletkenlik değişimleri cevap olarak değil, nonspesifik dalgalanma olarak değerlendirilmektedir.

Deri iletkenlik cevap oranı (SCRr): Bir uyarı dizisinde oluşan cevapların verilen uyarı sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır (48). Cevap oranının, araştırmacının seçtiği bir

değerden küçük olduğu durumlar cevapsızlık “responsiveness” olarak tanımlanmaktadır.

Alışkanlık Numarası (HN): Uyarı dizisinde, ilk uyarana verilen cevabın genliği, uyarı tekrarlandıkça, genellikle küçülür ve sonunda cevap kaybolur. Bu fenomen “habituation” (alışkanlık veya kanıksama) olarak adlandırılmaktadır (49). Alışkanlığın değerlendirilmesinde araştırmacılar değişik yollar izlemişlerdir. Çalışmamızda 3 cevapsızlık kriteri kullanılmıştır. Bu kritere göre bir uyarı dizisine karşı oluşan cevap serisinde ilk defa meydana gelen ard arda 3 cevapsızlık durumunda, ilk cevapsızlığın uyarı numarası, alışkanlık numarası olarak değerlendirilmektedir (45, 47). Alışkanlık numarası, oluşan doğrunun eğimi veya apsisi kestiği noktadan hesaplanmaktadır (50, 51, 52). Araştırmacılar, karşılaştırmalı deneylerde hasta grubunun alışkanlık numarasını kontrol grubuna göre yorumlamışlardır. Alışkanlık numarası kontrol grubundan küçükse hızlı, büyükse yavaş alışkanlıktan bahsedilmektedir. Alışkanlık hızını değiştirebilen bir diğer faktör, uygulanan uyarın dizisinin özelliğidir. Alışkanlığın; uzun aralıklı kuvvetli ses uyarınları için, kısa aralıklı veya zayıf ses uyarınları için olandan daha yavaş geliştiği saptanmıştır (51).

Deri iletkenlik cevap genliği (SCRm): Bir uyarım dizisinde oluşan cevapların genlikleri farklı olduğundan cevap genliğinin değerlendirilmesi daha çok ilk cevap için yapılmaktadır (43, 47).

Zaman bağımlı parametreler: Cevapla ilgili olarak çeşitli zaman değerleride hesaplanabilmektedir. Cevap latensi, pike çıkış ve iniş hızları az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (27).

2.3.4. EDA’YI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

EDA’yı etkileyen durumlar; fizyolojik faktörler, ölçüm sistemine ait faktörler, çevresel ve kişisel faktörler olarak dört başlık altında incelenebilir.

2.3.4.1. Fizyolojik Faktörler

A. Periferik Faktörler

Katekolaminler: Adrenalin ve noradrenalinin intradermal enjeksiyonu lokal terlemeye neden olur. Bu lokal etki atropin ile değil, fentolamin ile bloke olur. Dolaşımdaki katekolaminler ekrin terlemeyi azaltmaktadır. Sempatomimetik ajanların sudorifik etkisinin myoepitelial dokunun uyarılması sonucu olduğunu bildiren yayınlar vardır (27).

Antidiüretik hormon (ADH): Ekrin ter bezlerinin kanallarına etki ederek, kanalların suya geçirgenliğini artırarak ter salgısını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Plazma tonisitesi ADH salgılanmasının başlıca uyarımı ise de, çeşitli emosyonel durumların ADH salgılamasına neden olabileceği bildirilmiştir (27).

Aldosteron: Mineralokortikoidler idrar, ter ve tükürük gibi transselüler sıvıların Na/K oranını düşürürler. Addison hastalığında ter Na konsantrasyonu yüksek, Cushing sendromu ve hiperaldosteronizmde ise düşüktür (27).

Progesteron: Palmar ekrin terlemeyi azalttığını bildiren yayınlar vardır. Menstruel siklusun luteal fazında, progesteron uygulamasından sonra palmar ter miktarında azalma bildirilmiştir (27).

B. Merkezi Sinir Sistemi İle İlgili Faktörler

Merkezi sinir sisteminin (MSS) özellikle dikkat, bilgi, algılama fonksiyonları ile ilgili merkezlerin EDA' dan sorumlu olduğu düşünülmektedir. MSS' inin değişik bölgelerini uyararak ya da zedeleyerek yapılan çalışmalar, EDA'nın oluşumunda ve kontrolünde MSS'inin önemli rolünü ortaya koymuştur. Son yıllarda şizofreni, depresyon, anksiyete gibi çeşitli psikiyatrik hastalarda sağlıklı kişilerden farklı EDA bulguları saptayan, farklı serebral hemisferleri meşgul eden algılama işlemleri kullanarak hemisferlerin aktivasyonunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bulber alan ve arka hipotalamus arasındaki bölge ile ön hipotalamusun uyarılmasının, küçük eşik değer voltajında elektrodermal cevaplar oluşturabildiği bildirilmiştir (53). Limbik korteksin uyarılması ile yine dermal cevaplar oluşturulmuştur (42). Hipokampus ve forniksin uyarılması ile

deri potansiyel cevapları inhibe olmuş, amigdal ve lateral preoptik alanların uyarılması, deri potansiyel cevaplarını kolaylaştırmıştır (25).

Deri iletkenliğinde eksitator role sahip beş yapı bulunduğu bildirilmiştir; sensoriomotor alan, serebral korteksin anterior limbik ve infralimbik alanları, dorsal talamus, anterior hipotalamus, beyin sapı retiküler aktive edici sistem. Ön hipotalamusun beyindeki en güçlü eksitator merkez olduğu bildirilmiştir (27, 54). Beyinden başlayıp medulla spinalis aracılığı ile ekrin ter bezlerine ulaşan kortikal kontrol sisteminin 3 sistemi içerdiği bildirilmiştir (55).

- a. Premotor korteksten (Brodman'ın 6. alanı) piramidal lifler içinde efferent lifler
- b. Lateral frontal korteksten başlayıp retiküler formasyon, amigdal nükleus ve hipokampusdan geçen lifler (29)
- c. Ön hipotalamustan başlayan lifler (29)

Oryanting refleksinin efferent sisteminin, nonspesifik talamik sistem ve beyin sapının retiküler formasyonu seviyesinde bulunduğu, afferent bağlantıların ise büyük hemisferlerin korteksi seviyesinde yer aldığı, serebral hemisferlerin neokorteksinin ve frontal lop korteksinin refleks düzenlenmesinde görev yaptığı ileri sürülmüştür (27).

2.3.4.2. Ölçüm Sistemine Ait Faktörler

Elektrot alanı: Deri iletkenlik ölçümleri ile elektrot alanı arasında doğrudan bir ilişki bulunduğundan ölçümler $\mu\text{mho}/\text{cm}^2$ olarak spesifik iletkenlik birimi ile değerlendirilmektedir (41).

Elektrot: Son yıllarda bipolar elektrot sistemi ile kayıt alınmaktadır. Bu sistem, iki benzer alana yerleştirilen 2 aktif elektrot ile kayıt alınması prensibine dayanır. Böylece, daha önce kullanılan unipolar sistemde görülen 2 elektrot arasında oluşan potansiyel farklılık, bipolar sistemle ortadan kalkar (4). Ag/AgCl elektrotlar kullanılır. Bu elektrotlar hem deri yüzeyi, hem de elektrot jeli ile uyumludur (56).

Elektrolit: Elektrotların temas ortamı ter sıvısına yaklaşık izotonik olmalıdır (4, 29). Hipertonik jeller, SCL seviyelerini azalttığından kullanılmamalıdır (56). Ayrıca solüsyonun kullanılan elektrot sistemi ile uyumlu olması gerekmektedir. Ag/AgCl elektrot için 0,05 M NaCl'ün olduğu bildirilmiştir (4, 27, 56).

Polarizasyon: Uygulanan akıma ters yönde bir elektromotor kuvvetin gelişmesidir ve ölçümleri etkilemektedir. Polarizasyonu en aza indirmek için, bir metalin kendi tuzlarından biri ile temas ettiği elektrotlar kullanılmalıdır (27).

Kayıt Bölgesi: En yoğun ter bezi konsantrasyonu ve en yüksek iletkenliğe sahip alanlar palmar ve plantar bölgeler olduğu için, SCL'nin en kolay bu bölgelerden elde edildiği bildirilmektedir (30).

2.3.4.3. Çevresel Faktörler

Isı: Bazı araştırmacılar ısının ölçümler üzerine etkili olmadığını bildirirken (4), bazı araştırmacılar ise ısı ile ölçümler arasında doğrusal bir ilişki bulmuşlardır (27).

Nem: Nem ve EDA arasında ilişki bulamayan çalışmalar olduğu gibi deri iletkenliği ile nem ortamı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmektedir (4).

Ölçüm Zamanı: Deri iletkenliğinin maksimum değerinin günün ortası civarında olduğu bildirilmektedir (4).

2.3.4.4. Kişisel Faktörler

Yaş: Adolesan döneminde, deri iletkenliği buluş çağına göre iki kat artarken (4), yaşlanma ile deri iletkenliği azalır (57).

Seks: Adolesan döneminde, kızların deri iletkenliği daha düşüktür. Yaşlanma ile bu fark ortadan kalkar (4).

İrk: Zencilerdeki deri iletkenliğinin beyazlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (46).

Kişilik Yapısı: Kişinin içinde bulunduğu psikolojik durum ölçüm sonuçlarını etkiler (4).

Lateralite: EDA'nın kontrlaterale inhibisyonu ile kontrol edildiğine inanılmaktadır. Aktive edilen hemisfer ile aynı, karşı taraf kaydında daha büyük EDA değerleri bildirilmiştir (58, 59).

2.3.5. EDA'NIN KLİNİKTE KULLANIMI

Elektrodermal ölçümler hiçbir patolojinin spesifik bulgusunu anlatmazlar. Bir çok nöropsikolojik, psikiyatrik, dermatolojik, endokrin hastalıkların incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Şizofrenik hastalarda EDA çalışmaları çok eskiye dayanmaktadır. Ön hipotalamus, hipokampus, retiküler formasyon gibi EDA'nın kontrolünde rol oynayan alanların (43), şizofreni patogenezinde rolü olan alanlar olması mümkündür (45). Bu nedenle şizofrenik hastalarda EDA'nın değişebileceğini düşünmek akla yatkındır. Bu konu ile ilgili araştırmalar şizofrenik veya depresif hastalarda, sağlıklı kişilere göre, ses uyarısına karşı hiç cevap vermeyen veya daha az cevap veren kişilerin daha fazla olduğu konusunda uyuşmaktadır (2, 47, 60, 61). Cevapsız şizofrenler, cevaplılardan daha düşük deri iletkenlik seviyesine (SCL) sahip bulunmuşlardır (45, 47). Fonksiyonel psikozluların doğdukları aylara göre EDA değişikliklerinin incelendiği çalışmada, kış aylarında doğanların geçirdikleri viral enfeksiyon veya diğer perinatal komplikasyonlar sonucu EDA cevabının azaldığı gözlenmiştir. Bu durumdan beyin temporal lobunun etkilenmesi sorumlu tutulmuştur (62). Depresif hastalarda (61) ve intihar girişiminde bulunan depresif hastalarda (63) EDA'da cevap azlığı ya da cevapsızlığın kontrollere göre fazla olduğu bulunmuştur. Edman ve arkadaşları, intihar girişiminde bulunan hastalarda beyin omirilik sıvısında düşük 5-hidroksiindolasetikasit düzeyi ve hızlı alışkanlık oluşumunu tesbit etmişlerdir (2). EDA, habituasyonun psikofizyolojik belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Oryantasyon cevabı ve savunma reaksiyonlarında EDA' da refleks cevaplar oluşmaktadır. Oryantasyon cevabında habituasyon oluşur fakat bu, öğrenmenin sonucu

değildir. Savunma reaksiyonunda ise habituasyon oluşmaz (2, 44). Santral ve otonom sinir sistemi değişkenlikleri açısından uyanıklığın değerlendirilmesinde EDA sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle düşük uyanıklık derecelerinde, tonik EDA duyarlı ve geçerli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda, EDA, apneyi takip eden uyanıklık sürecinde fazik sempatik aktivasyonun sayısını belirlemede kullanılmaktadır. Stres durumunda belirgin SCL artışına rastlanmaktadır. Nötral durumlarda erkeklerde SCL yüksek iken, laboratuvar stressörlerine (stresli bir film, elektrik uyarımı) cevapta kadınlarda SCL daha yüksek bulunmuştur. Sosyal stressörlerde hem kadın, hem de erkeklerde daha yüksek EDA ve kardiovasküler sistem cevabı oluşmuştur (64). Tonik EDA, kişilik faktörlerindeki farklılıkları yansıtır ve genel kişilik boyutu yada spesifik özelliklerle sıkı bağlantılıdır. İntravert (içe dönüklük) kişilik bozukluklarında, ekstravert (dışa dönüklük) lere göre daha yüksek tonik aktivite gözlenmiştir. Bunun nedeni intravertlerde gözlenen retiküler aktivasyon sistem aktivitesindeki artışa bağlanmıştır. Ekstravertlerde ise kortikal inhibiyon hızlıdır. Bu da güçlü uyarılara karşı bir çeşit koruma sağlamaktadır (64). Tonik EDA'daki artış, anksiyetenin spesifik göstergesi olarak kabul edilmektedir (50). Anksiyetede yavaş habituasyon gözlenmektedir. Tekrarlayan uyarılara, kontrol grubunda gittikçe azalan SCL gözlenirken, anksiyetelilerde SCL giderek artmaktadır. Psikopati ve antisosyal hastalarda otonom sistem aktiviteleri azalmıştır. Bunun sonucu tonik EDA'da azalmıştır. EDA'da % 80 oranında cevapsızlık gözlenmiştir (50, 51). Otistik çocuklarda ise EDA'da hiperaktivite gözlenmiştir (65). Santral sinir sistemi lezyonu olan hastalarda emosyonel değişikliklerin araştırılmasında kullanılır. Huntington koresinde; habituasyon hızı ve cevapsızların oranı yüksek bulunmuştur (43). Endojen depresyonlu hastalarda, sağ hemisferlerindeki hiperaktivasyondan dolayı ters EDA lateralizasyon paterni gözlenerek, sol elden kayıtlanan SCR yüksek bulunmuştur (55). Dermatolojik çalışmalardan hiperhidrozisde, epidermal hasarda yara iyileşmesinin takibinde, bazal hücreli karsinomada, kistik fibrosizde, kozmetiklerin deri üzerine etkisinin araştırılmasında EDA kullanılmaktadır. EDA'da hipertiroidili hastalarda hiperaktivite (66, 67), hipotiroidili hastalarda hipoaktivite (68) bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY GRUPLARI

Bu çalışmada Spraque Dawley cinsi, 5-6 aylık, 320 ± 40 gr ağırlığında, 60 adet erkek sıçan deneye alınmıştır. Bunlardan 15 adedi ön çalışmalar için kullanılmıştır.

Deney planında sıçanlar plasebo (n=15), deney A (n=15) ve deney B (n=15) grupları olarak ayrılmıştır (Tablo 3.1).

3.1.1. Diabet Modelinin Oluşturulması

Diabet modeli iki ayrı dozda streptozotosinin (karışık formu-%75 α -izomer) intraperitoneal (i.p) yolla verilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Deney A grubuna 60 mg/kg (30 mg/ml yoğunluğunda çözelti) ve Deney B grubuna 80 mg/kg (40 mg/ml yoğunluğunda çözelti) dozlarında streptozotosinin distile sudaki çözeltisi tek doz olarak verilmiştir. Plasebo grubuna ise streptozotosine eşit hacimde serum fizyolojik uygulanmıştır. Deney gruplarına herhangi bir tedavi uygulanmamıştır.

Tablo 3. 1. Deney Planı

PLASEBO	DENEY
Streptozotosin'e (SZ) Eşit Hacimde	Deney.A (60 mg/kg SZ), (n=15)
İntraperitoneal Serum Fizyolojik (n=15)	Deney B (80 mg/kg SZ), (n=15)

Bu sıçanların her birinin enjeksiyondan önce (0. gün), enjeksiyondan sonra 1. ve 10. günlerde ağırlıkları, idrar ve kan glukozları ölçülmüştür. EDA kayıtları, 0., 1. ve 10. günlerde tonik ve fazik parametreler olarak iki ayrı aşamada alınmıştır. Çalışmalar yarı

Sıçanlar deney sırasında yüz üstü yatırılarak el ve ayaklarından bir tahtaya bağlanarak hareketsiz kalmaları sağlanmıştır.

3.1.2. İdrarda Glukoz Tayini

İdrarda glukoz tayini, temiz fayans üzerinde idrar yapması sağlanan sıçanların idrarına Stik (Medi-Test Combi 11) değdirilip renk skalasından okunarak yapılmıştır. Renk skalasında ++ veya +++ olan değerler hiperglisemi kriteri olarak kabul edilmiştir.

3.1.3. Kan Glukozu Tayini

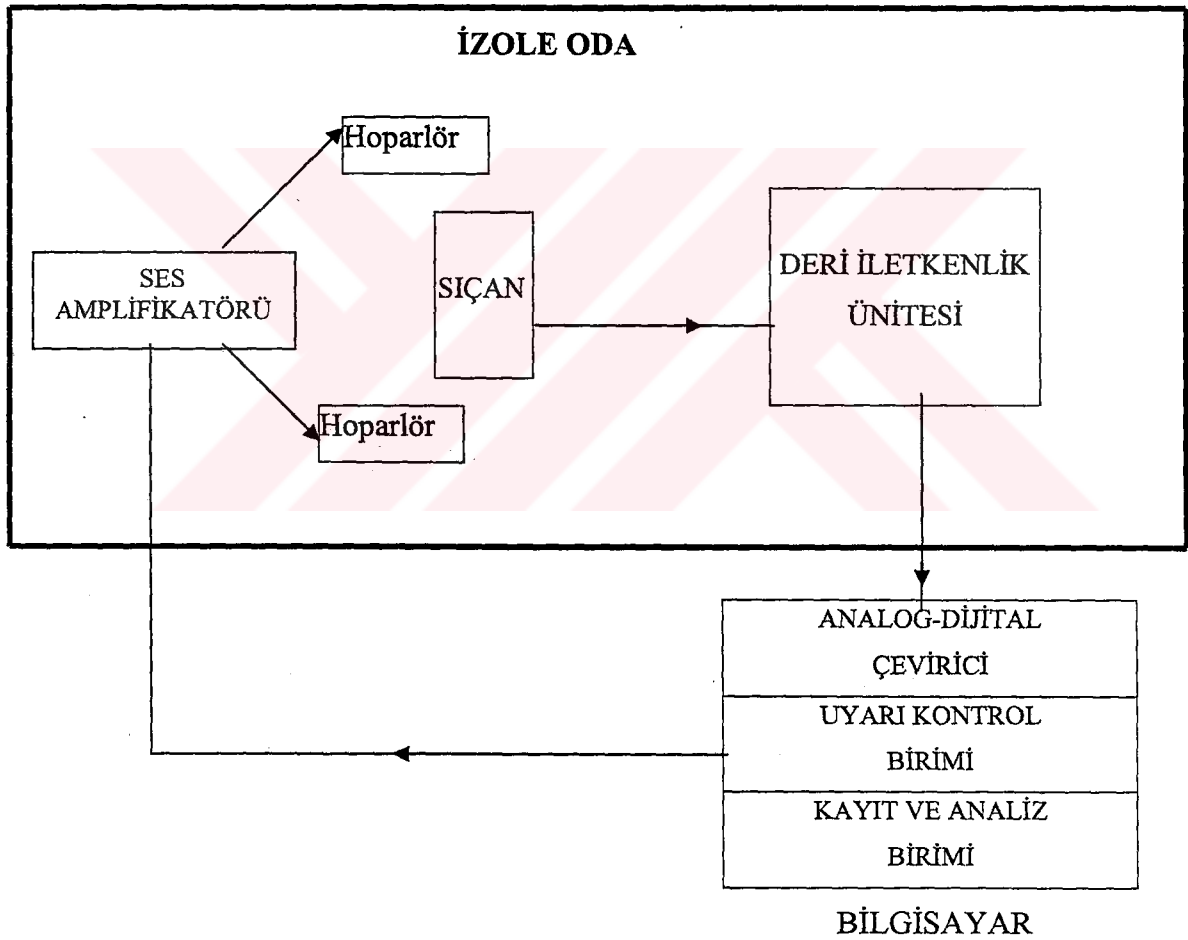
Kan glukozu ölçümleri i.p. ketamin anestezisi altında sıçanın kalbinden alınan kan glukometreye (Medisense Precision Q-I-D) takılan glukoz sensor elektrotuna damlatılarak yapılmıştır. Aletin dijital ekranından mg/dl cinsinden kan glukozu değeri okunmuştur.

3.2. EDA Kayıt Sistemi ve Veri Analizi

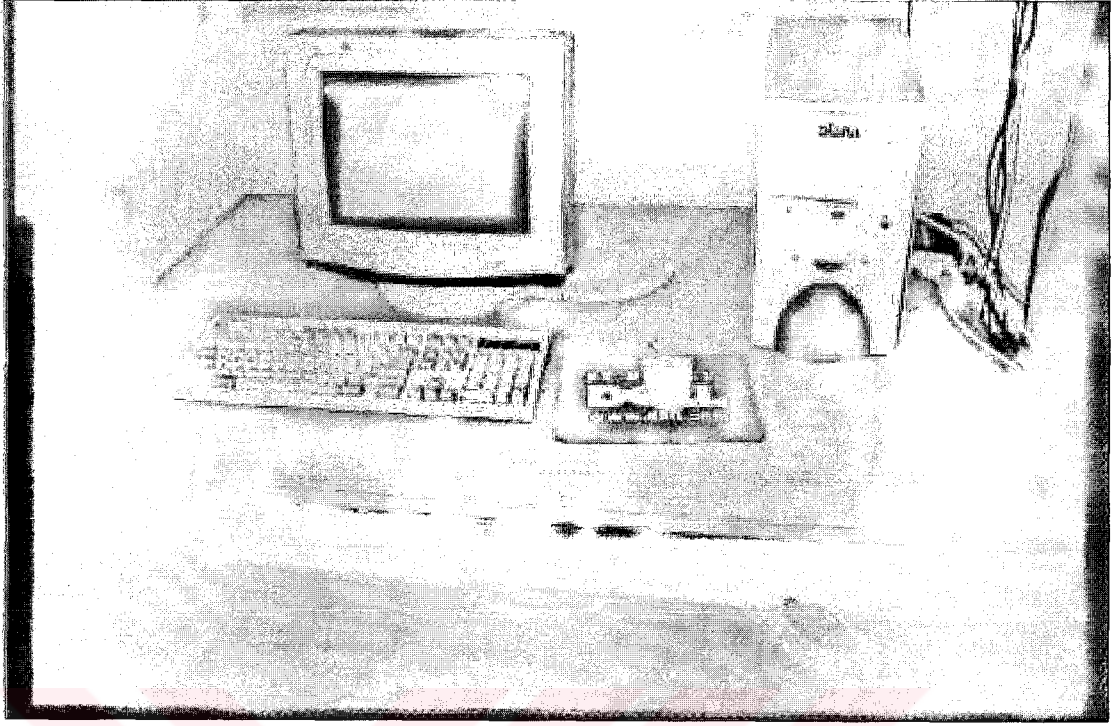
3.2.1. EDA'nın Kayıt Yöntemi

EDA kayıtları, Şekil 3.1'de blok şema olarak gösterilen ve Resim 3.1 ve 3.2'de fotoğraflarda görülen deney sistemi ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Beyin Dinamiği Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. 5 mg/kg dozda ketamin ve 1 mg/kg dozda midazolam intraperitoneal verildikten 15 dakika sonra sıçan ses ve elektrik alanından izole bir odaya yerleştirilerek kayıt alınmıştır. Ölçüm, sıçanın arka iki ekstremitesinin plantar yüzeylerine yerleştirilen 0,8 cm çaplı iki Ag/AgCl disk elektrot aracılığı ile Deri İletkenlik Ünitesi (Skin Conductance Unit=SCU) ile yapılmıştır (Resim 3.2). Laboratuvarımızda geliştirilen bu cihazın, 0.5-2.5 μ mho'luk iletkenlik sağlayan üç kalibrasyon düğmesi ve PC bilgisayara çıktı sağlayan bir bölümü bulunmaktadır. Elektrotlar ile deri arasına Venable ve Martin'in önerilerine göre hazırlanan elektrot jeli konulmuştur (41). Bu jel, çalışmadan bir gün önce 2,39 g NaCl'yi 100 cc distile suda çözdükten sonra 2 g (0,05 M) agar-agar ilave edip kaynatılarak hazırlanmıştır. Soğuduktan sonra +4 C° de muhafaza edilmiştir. Jel ile

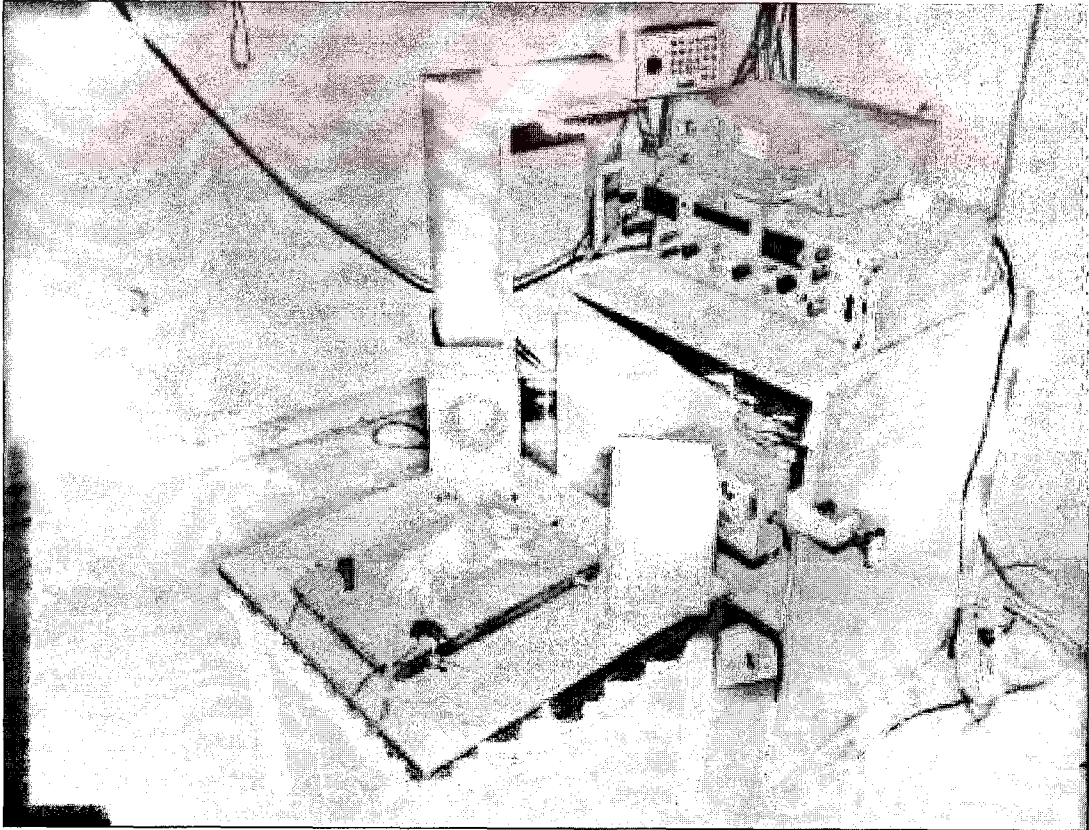
kaynatılarak hazırlanmıştır. Soğuduktan sonra +4 C° de muhafaza edilmiştir. Jel ile içleri kaplanan elektrotlar Deri İletkenlik Ünitesi'ne bağlanmıştır. Elektrotlar kayıt bölgelerine yerleştirildikten sonra kalibrasyon yapılmıştır. Ses uyarını sıçanın 10 cm sağına ve soluna yerleştirilen iki adet hoparlör ile sıçana sunulmuştur. Deri iletkenlik ünitesinden elde edilen analog sinyaller PC bilgisayara aktarılıp, 5 Hz örnekleme hızında dijital değerlere dönüştürülerek laboratuvarımızda geliştirilen bilgisayar programı yardımıyla, Bölüm 3.3.'de belirtilen şekilde hesaplanmıştır (69).



Şekil 3.1. EDA kaydı için kullanılan deney sisteminin blok şeması



Resim 3.1. EDA kayıt ve analizinin yapıldığı bilgisayar sistemi



Resim 3.2. EDA kaydı için sıçana elektrot yerleşimi ve Deri İletkenlik Ünitesi

EDA parametrelerinin kaydı iki aşamalı gerçekleştirilmiştir;

a. Tonik EDA parametreleri: Deri iletkenlik ünitesi kalibre edildikten sonra iki dakikalık uyaransız süre içerisinde deri iletkenlik seviyesi (SCL) kaydedilmiş ve bu kayıta oluşan spontan dalgalanmalar (SCFr) sayılmıştır. Tonik cevap olarak adlandırılan bu SCL ve SCFr değerleri PC bilgisayarda okunmuştur.

b. Fazik EDA parametreleri: Deri iletkenlik cevabını (SCR) oluşturmak için ses uyararı kullanılmıştır. Ses uyarıları, bilgisayarın ses ünitesi tarafından dalga üretici vasıtasıyla 500 Hz frekanslı 1sn süreli, 90dB şiddetinde üretilerek sığana hoparlörler vasıtasıyla dinletilmiştir. 10 dakika süresince 15 ses uyararı verilerek, 15 deri iletkenlik kaydı alınmıştır. Ses uyararı verildikten sonraki 0.5-5 sn'lik süre içinde deri iletkenliğinde oluşan en az %1'lik değişiklikler Deri İletkenlik Cevabı (SCR) olarak kabul edilmiştir. Fazik parametreler olarak, SCR_m (deri iletkenlik cevap büyüklüğü), SCR₀₁ (deri iletkenlik cevap başlama zamanı), SCR_{p1} (deri iletkenlik cevabının pike çıkış zamanı), SCR_{1/2} (deri iletkenlik cevabının yarılanma zamanı), SCR_r (deri iletkenlik cevap oranı), HN (alışkanlık numarası)'nin kayıt ve analizi yapılmıştır.

3.3. EDA PARAMETRELERİNİN HESAPLANMA YÖNTEMLERİ

Elde edilen uyarandan bağımsız ve uyarana bağımlı EDA parametreleri, bölüm 3.2.1'de belirtilen bilgisayar programı yardımıyla aşağıda belirtilen şekilde hesaplanmıştır.

3.3.1. Uyarandan Bağımsız Parametreler (Tonik EDA)

Deri İletkenlik Seviyesi (SCL): ($\log \mu\text{mho}$) iki dakikalık uyaransız periyod süresince deri iletkenlik ünitesi tarafından okunan SCL değerleri iki dakika sonunda ortalama SCL olarak değerlendirildi.

Deri İletkenlik Dalgalanma Oranı (SCFr): (dalgalanma sayısı/dak) İki dakikalık uyaransız periyodda oluşan dalgalanmalar sayılıp, bu değer ikiye bölünerek dakikadaki spontan cevapların sayısı bulundu.

3.3.2. Uyarana Bağımlı Parametreler (Fazik EDA)

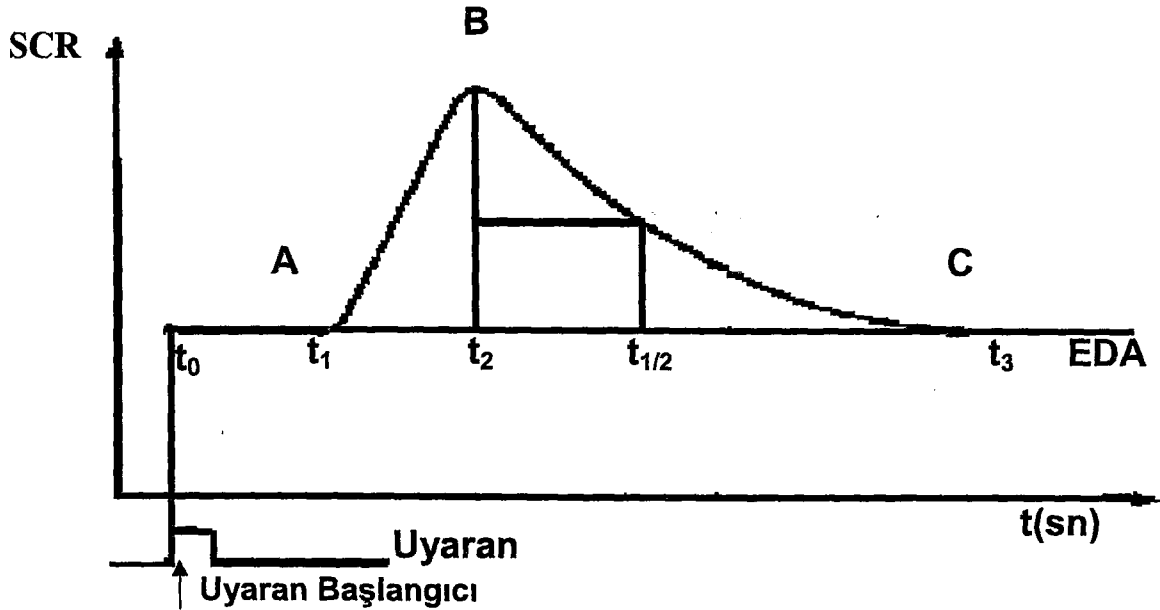
Deri İletkenlik Cevabını (SCR): Ses uyarını verildikten sonraki 0.5-5 sn'lik süre içinde deri iletkenliğinde oluşan en az %1'lik değişiklikler olarak kabul edilmiştir.

Deri İletkenlik Cevap Oranı (SCRr): Bir uyarı dizisinde oluşan cevapların verilen uyarı sayısına oranı olarak değerlendirilmiştir.

Alışkanlık Numarası (HN): Ard arda 3 ses uyarısına cevap vermeme durumunda ilk cevapsızlığın uyarı numarası alışkanlık numarası olarak alınmıştır.

Alışkanlık Durumu: İlk iki uyarana cevap verenler hızlı habitatör, uyarı dizisi sırasında ikinci uyarandan sonra alışkanlık gösterenler habitatör, 15 uyaranda alışkanlık göstermeyen subjeler ise nonhabitator olarak değerlendirilmiştir.

SCR_m, SCR₀₁, SCR_{p1} ve SCR_{1/2} Şekil 3.2'de şematik olarak verilen cevap trasesi üzerinde işaretlenen noktalar yardımıyla aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. Şematik cevap trasesi

Cevabın Büyüklüğü (SCR_m): ($\mu\text{mho}/\text{cm}^2$) Cevabın başlangıç ve pik değerleri arasındaki fark bulunarak hesaplanmıştır.

$$\text{SCR}_m = (\ln B - \ln A) / 0,098$$

\ln =Doğal logaritma 0,098=Elektrot alanı

Zaman Bağımlı Parametreler

Cevabın Başlama Zamanı (SCR_{0l}): (ms)

$$\text{SCR}_{0l} = t_1 - t_0$$

Cevabın Pike ulaşma zamanı (SCR_{pl}): (ms)

$$\text{SCR}_{pl} = t_2 - t_1$$

Cevabın Yarılanma Zamanı (SCR_{1/2}): (ms)

$$\text{SCR}_{1/2} = t_{1/2} - t_2$$

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Plasebo ve deney gruplarında ölçülen parametrelerin ortalamalarının gruplar arası ve grup içi farklılıkları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. SPSS yazılımı kullanılarak kan glukozu, ağırlık ve EDA parametrelerinin karşılaştırılmasında günlere göre gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U testi ile, grup içi günlere göre farklılıklar ise Friedman ve Wilcoxon testleri ile değerlendirilmiştir. Plasebo ve deney gruplarının EDA cevaplılık yüzdelerinin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulanmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. AĞIRLIK VE KAN ŞEKERİ DEĞERLERİ

Plasebo, deney A (60 mg/kg SZ) ve deney B (80 mg/kg SZ) gruplarında yer alan sıçanlardan 0., 1. ve 10. günlerde elde edilen kan glukozu (Tablo 4. 1), (Şekil 4. 1) ve ağırlık (Tablo 4. 2), (Şekil 4. 2) sonuçları aşağıda sunulmuştur. Deney B grubunda 10. günde 7 adet sıçan kaybedilmiştir. İdrar glukozu kantitatif olarak ölçülmediğinden istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Gruplar birbirleri ile günlere göre karşılaştırıldığında kan glukozunda plasebo grubuna göre deney A ve deney B gruplarında 1. ve 10. günlerde anlamlı olarak arttığı (sırası ile $z=4.66$, $p<0.05$; $z=4.66$, $p<0.05$; $z=4.66$, $p<0,05$; $z=3.87$, $p<0.05$), ağırlıklarında; 10. günde plasebo grubuna göre deney A ve deney B gruplarında anlamlı olarak azaldığı (sırası ile $z=2.44$, $p<0.05$; $z=2.87$, $p<0.05$) izlenmiştir. Gruplar kendi içlerinde günlere göre karşılaştırıldığında ise deney A grubunun kan glukozunda 0.güne göre 1. ve 10. günlerinde ve 1. güne göre 10. günlerinde, deney B grubunun kan glukozunda 0.güne göre 1. ve 10. günlerinde anlamlı olarak artma ($p<0,05$), deney A ve deney B gruplarının ağırlıklarında 0. güne göre 1. ve 10. günlerinde ve 1. güne göre 10. günlerde anlamlı olarak azalma bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.1. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında kan glukozu sonuçları

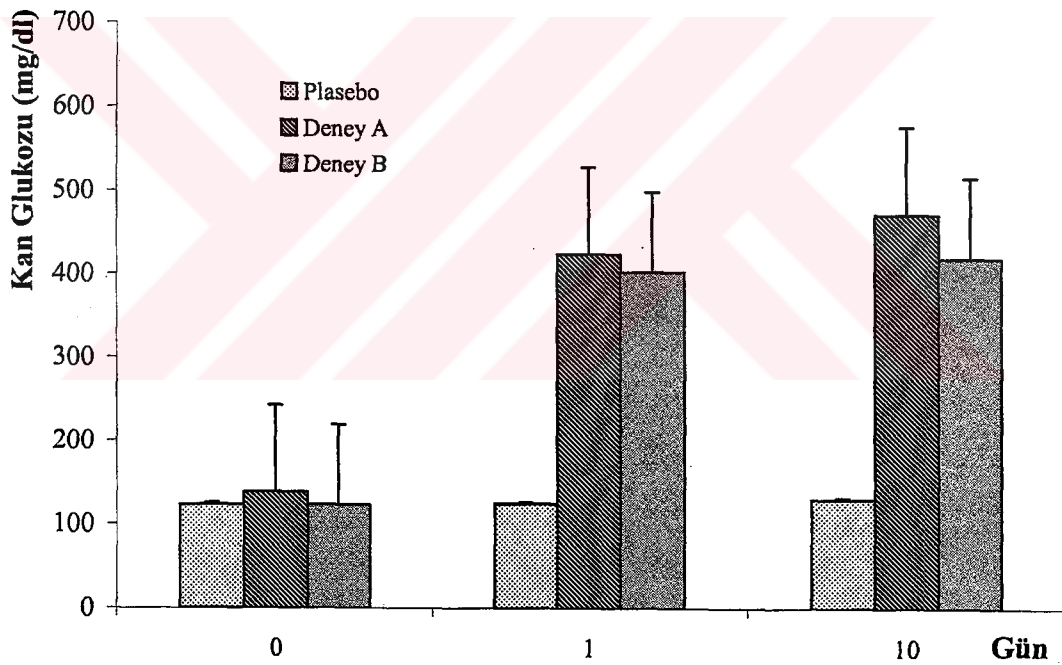
Parametreler	Günler	Plasebo	n	Deney A	n	Deney B	n
Kan	0.Gün	123,13±18,32	15	138,20±17,78	15	122,66±26,04	15
Glukozu	1.Gün	124,26±27,73	15	424,33±57,24* [#]	15	402,53±72,08* [#]	15
(mg/dl)	10.Gün	129,86±20,34	15	471,93±64,65* ^{#*}	15	419,12±25,67* [#]	8

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. n=sıçan sayısı

*: Plasebo grubuna göre $p < 0,05$

[#]: 0. Güne göre $p < 0,05$

*: 1. Güne göre $p < 0,05$



Şekil 4. 1. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen kan glukozu sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması (ortalama±standart hata).

Tablo 4. 2. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında ağırlık sonuçları

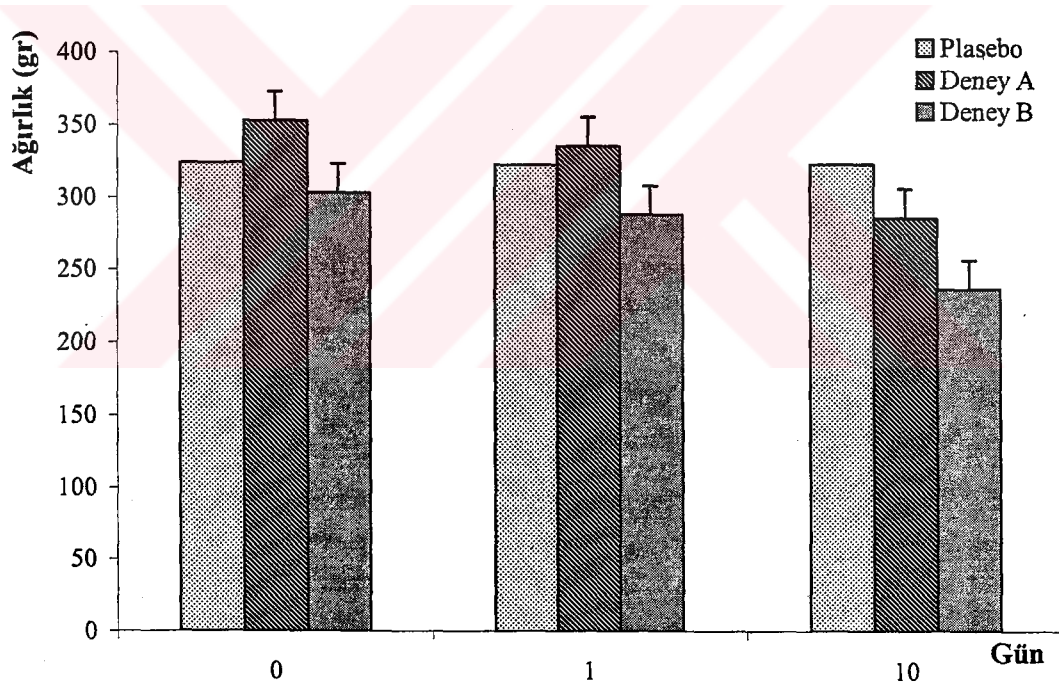
Parametreler	Günler	Plasebo	n	Deney A	n	Deney B	n
Ağırlık (gr)	0.Gün	323,53±28,53	15	352,46±30,71	15	302,73±58,74	15
	1.Gün	322,20±28,15	15	335,26±31,74 [#]	15	287,80±59,95 [#]	15
	10.Gün	322,66±26,07	15	285,26±42,01 ^{*##}	15	236,25±58,14 ^{*##}	8

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. n=sıçan sayısı

*: Plasebo grubuna göre p<0,05

#: 0. Güne göre p<0,05

*: 1. Güne göre p<0,05



Şekil 4.2. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen ağırlık sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması (ortalama±standart hata).

4.2. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE

4.2.1. Tonik EDA Ölçümleri

Plasebo, deney.A (60 mg/kg SZ) ve deney B (80 mg/kg SZ) gruplarında yer alan sıçanlardan 0., 1. ve 10. günlerde elde edilen tonik EDA parametreleri sonuçları aşağıda sunulmuştur (Tablo 4. 3), (Şekil 4. 3), (Tablo 4. 4), (Şekil 4. 4). Plasebo grubu ile deney A ve B grupları günlere göre karşılaştırıldığında SCL' de plasebo grubuna göre deney B grubunda 1. ve 10. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($z=2.34$, $p<0.05$, $z=2.90$, $p<0.05$). Gruplar kendi içlerinde günlere göre karşılaştırıldığında ise deney A grubunun SCFr parametresi 0. ve 1. güne göre 10. günde anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4. 3. Plasebo ve deney gruplarında tonik EDA parametrelerinden SCL sonuçları

Parametreler	Günler	Plasebo	n	Deney A	n	Deney B	n
SCL (μmho)	0.Gün	1,14 \pm 0,86	15	1,26 \pm 0,96	15	1,05 \pm 0,93	15
	1.Gün	1,16 \pm 0,73	15	1,22 \pm 0,81	15	1,00 \pm 0,8*	15
	10.Gün	1,15 \pm 0,73	15	1,19 \pm 0,84	15	0,85 \pm 0,2*	8

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. n=sıçan sayısı

SCL : Deri iletkenlik seviyesi

*: Plasebo grubuna göre $p<0,05$

Tablo 4. 4. Plasebo ve deney gruplarında tonik EDA parametrelerinden SCFr sonuçları

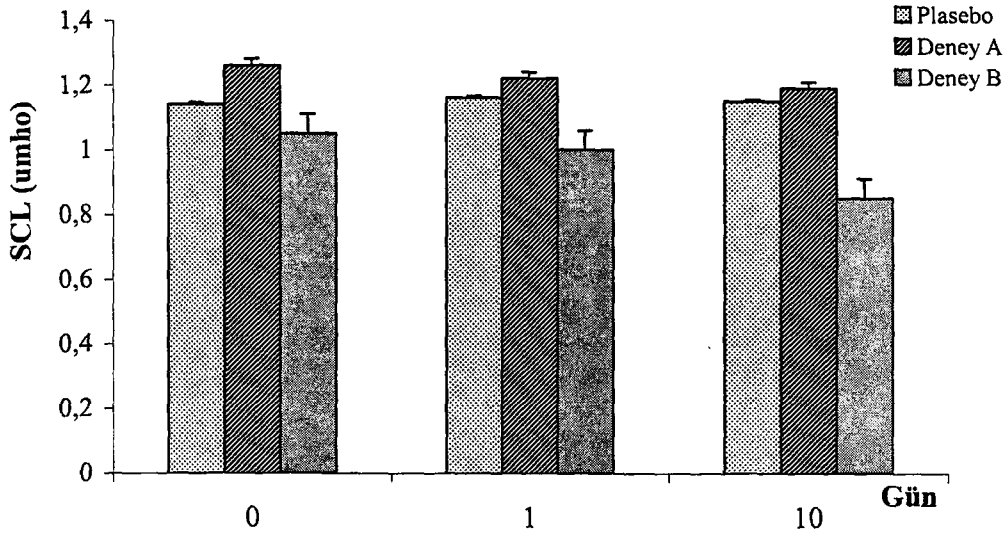
Parametreler	Günler	Plasebo	n	Deney A	n	Deney B	n
SCFr*	0.Gün	1,26 \pm 1,94	15	1,60 \pm 1,72	15	1,20 \pm 1,65	15
	1.Gün	1,26 \pm 1,70	15	1,33 \pm 1,75	15	0,60 \pm 1,29	15
	10.Gün	1,33 \pm 2,28	15	0,26 \pm 1,03**	15	0,00 \pm 0,00	8

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. n=sıçan sayısı

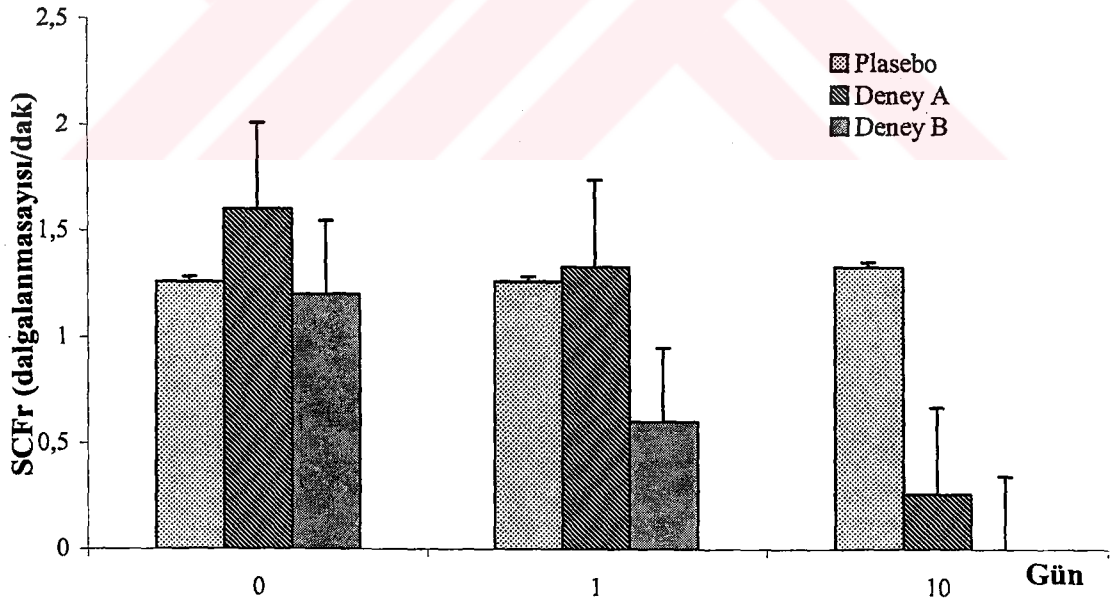
SCFr* : Deri iletkenlik dalgalanma oranı (dalgalanma sayısı/dak)

#: 0. Güne göre $p<0,05$

*: 1. Güne göre $p<0,05$



Şekil 4. 3. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen SCL (μmho) sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması (ortalama \pm standart hata).



Şekil 4. 4. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elde edilen SCFr sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması (ortalama \pm standart hata).

4.2.2. Fazik EDA Ölçümleri

Tablo 4. 5, 4. 6, 4. 7'de cevaplı sıçanlarda tonik ve fazik EDA parametrelerinin ortalama değerleri sunulmuştur. 0,5-5 sn arasında deri iletkenliğinde herhangi bir değişiklik oluşturmayan sıçanlar cevapsız olarak kabul edilmiştir. Cevaplı sıçanlarda gruplar kendi içlerinde günlere göre karşılaştırıldığında plasebo ve deney B gruplarında anlamlı fark izlenmemiş, deney A grubunda ise SCL ve SCFr'de 0.güne göre 10. günde azalma, SCRR'de 1.güne göre 10. günde azalma, SCR_{1/2}'de 0. güne göre 1. ve 10. günlerde, 1. güne göre 10. günde kısalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cevaplı sıçanlarda gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4. 5. Plasebo grubunda cevaplı sıçanların tonik ve fazik EDA parametreleri sonuçları

Plasebo Grubu									
Günler	n	SCL (μmho)	SCRm ($\mu\text{mho}/\text{cm}^2$)	SCRol (ms)	SCRpl (ms)	SCR _{1/2} (ms)	SCRR	HN	SCFr''
0. Gün	7	1,17±0,78	0,92±0,60	2,52±1,67	5,03±2,75	1,37±0,91	0,38±0,19	6,28±3,25	2,00±2,00
1 .Gün	7	1,24±0,73	0,81±0,55	2,20±1,39	5,41±3,15	1,32±1,34	0,39±0,18	5,71±2,98	1,85±1,86
10.Gün	7	1,23±0,74	0,91±0,63	1,88±1,51	5,92±3,92	0,62±1,44	0,33±0,23	5,28±2,62	1,42±2,43

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

SCL: Deri iletkenlik seviyesi, **SCFr'':** Deri iletkenlik dalgalanma oranı (dalgalanma sayısı/dak), **SCRm:**Deri iletkenlik cevap büyüklüğü, **SCRol:** Deri iletkenlik cevap başlama zamanı, **SCRpl:** Deri iletkenlik cevabının pike çıkış zamanı, **SCR_{1/2}:** Deri iletkenlik cevabının yarılanma zamanı, **SCRR:** Deri iletkenlik cevap oranı, **HN:** Aışkanlık numarası, **n=**sıçan sayısı

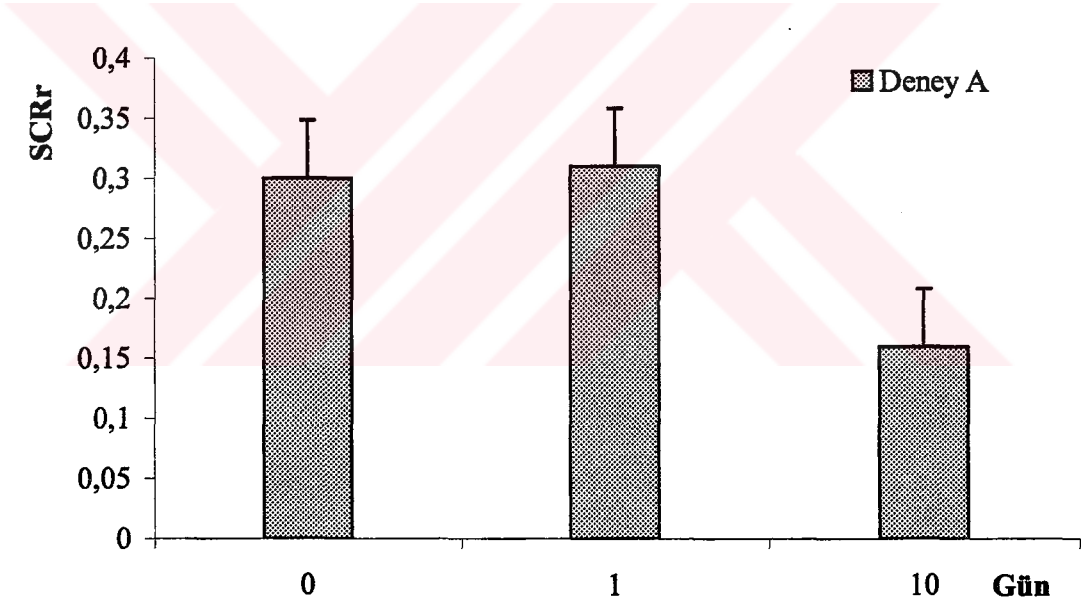
Tablo 4. 6. Deney A grubunda cevaplı sıçanların tonik ve fazik EDA parametreleri sonuçları

Deney A Grubu									
Günler	n	SCL (μmho)	SCRm ($\mu\text{mho}/\text{cm}^2$)	SCRol (ms)	SCRpl (ms)	SCR _{1/2} (ms)	SCRr	HN	SCRr''
0. Gün	7	1,33±0,90	1,18±0,55	2,10±1,59	7,52±1,47	3,28±1,42	0,30±0,10	4,14±3,93	2,00±1,63
1. Gün	7	1,25±0,81	1,49±1,11	1,74±1,64	7,07±3,74	1,35±0,65*	0,31±0,11	7,71±5,93	1,28±1,60
10. Gün	7	1,17±0,65*	0,76±0,65	0,76±0,94	5,70±4,13	0,24±0,37**	0,16±0,14*	5,42±6,32	0,00*

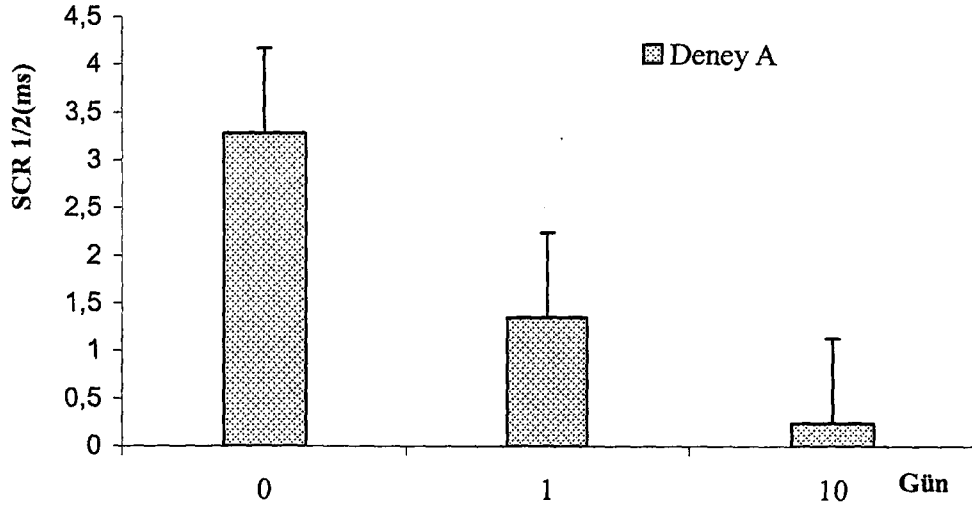
Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. '': dalgalanma sayısı/dak

* : 0. Güne göre $p < 0,05$

*: 1. Güne göre $p < 0,05$



Şekil 4. 5. Deney A grubunda elde edilen SCRr sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması (ortalama±standart hata).



Şekil 4. 6. Deney A grubunda elde edilen SCR_{1/2}(ms) sonuçlarının günlere göre karşılaştırılması (ortalama±standart hata)

Tablo 4. 7. Deney B grubunda cevaplı sıçanların tonik ve fazik EDA parametreleri sonuçları

Deney B Grubu									
Günler	n	SCL (μmho)	SCRm ($\mu\text{mho}/\text{cm}^2$)	SCRol (ms)	SCRpl (ms)	SCR _{1/2} (ms)	SCRr	HN	SCRr''
0. Gün	1	0,84±0,00	0,50±0,00	3,00±0,00	0,08±0,00	0,14±0,00	0,06±0,00	3,00±0,00	1,00±0,00
1. Gün	1	0,89±0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10. Gün	1	0,90±0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. '': dalgalanma sayısı/dak

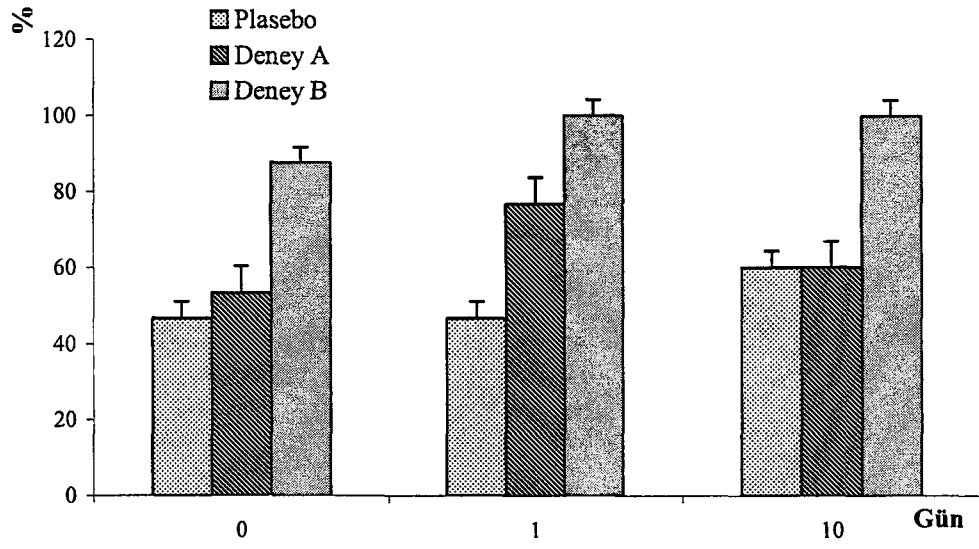
4.2.3. EDA Parametrelerinde Cevapsızlık Oranı

Cevapsızlık yönünden gruplar arasında 0., 1. ve 10. günler kendi içinde tablo 4.7’de görüldüğü gibi karşılaştırıldığında 1. günde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($\chi^2=7.37$, $p=0,025$), (Şekil 4. 7). Deney B grubunda, 1. günde ($\chi^2 =6.54$, $p=0,011$) elektrodermal cevapsızlığın plasebo ve deney A gruplarına göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Grup içi günlere göre karşılaştırmada ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. 8. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elektrodermal cevapsızlığın günlere göre karşılaştırılması

Günler	Gruplar	+		-		Toplam		χ^2	p
		n	%	n	%	n	%		
0. Gün	Plasebo	8	53,3	7	46,7	15	100	3,78	>0,05
	Deney A	7	46,7	8	53,3	15	100		
	Deney B	1	12,5	7	87,5	8	100		
	Toplam	16	42,1	22	57,9	38	100		
1. Gün	Plasebo	8	53,3	7	46,7	15	100	7,37	<0,05
	Deney A	8	53,3	7	76,7	15	100		
	Deney B	0	0	8	100	8	100		
	Toplam	16	42,1	22	57,9	38	100		
10.Gün	Plasebo	6	40	9	60	15	100	4,67	>0,05
	Deney A	6	40	9	60	15	100		
	Deney B	0	0	8	100	8	100		
	Toplam	12	31,6	26	68,4	38	100		

+: Cevaplı -: Cevapsız n= Sıçan sayısı



Şekil 4. 7. Plasebo, deney A ve deney B gruplarında elektrodermal cevapsızlığın günlere göre karşılaştırılması (ortalama±standart hata)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes Mellitus (DM), periferel ve santral sinir sistemini etkilemektedir. Streptozotosin (SZ) verilen sıçanlarda santral ve periferel sinir sisteminde nörofizyolojik değişikliklerin incelendiği çalışmalar yapılmıştır (20, 21, 22). Ancak bu çalışmalar, iv vitro olarak veya insülin ile tedavi uygulanarak yapılmış ve elektrodermal aktivitenin parametrelerinden sempatik deri cevabına bakılmıştır. Bu nedenle, çalışmamızda sıçanlara SZ verilerek diabet oluşturulmuş ve tedavi verilmeden, in vivo olarak tüm EDA parametreleri incelenmiştir.

5. 1. AğIRLIK VE KAN GLUKOZU DEğERLERİ

Plasebo ve deney gruplarının ağırlık, kan glukozu değerleri günlere göre birbirleri ile ve kendi içlerinde karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deney gruplarında; kan glukozu düzeylerinin 1. ve 10. gün ölçümlerinde giderek yükselmesi, ağırlıklarının ise azalıyor olması diabetin ilerlediğini göstermektedir (Tablo 4.1, 4.2), (Şekil 4.1, 4.2). Biessels ve arkadaşlarının çalışmalarında, SZ verilerek diabet oluşturulan sıçanlar, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve ağırlıklarında azalma, kan glukozlarında artma anlamlı bulunmuştur (21). Bu araştırma bizim sonuçlarımızla uyumlu bulunmaktadır.

5.2. HİPERGLİSEMİNİN TONİK EDA PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Plasebo ve deney gruplarından deri iletkenlik seviyesinde elde ettiğimiz sonuçlarda deney B grubunda, plasebo grubuna göre 1. ve 10. günlerde SCL'de azalma, deney A

grubunda ise günlere göre kendi içinde 0. güne göre 10. günde SCL'de azalma anlamlı olarak izlenmiştir (Tablo 4. 3), (Şekil 4. 3).

Plasebo ve deney gruplarında uyararla ilişkisiz spontan dalgalanmalar incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark görülmemiş ancak deney A grubunda günlere göre kendi içerisinde karşılaştırıldığında 0. ve 1. güne göre 10. günlerdeki SCFr değerlerindeki azalma anlamlı bulunmuştur (Tablo 4. 4), (Şekil 4. 4).

Diabet vücutta birçok sistemi olumsuz etkiler. Deri iletkenlik seviyesinde (SCL) ve spontan dalgalanmalardaki (SCFr) azalma sinir iletim ağındaki zamanla artan dejenerasyona bağlı olabilir ve sıçanlarda diabetik nöropatinin geliştiğini destekler niteliktedir. SCL'deki azalma ter bezi aktivitesindeki azalma yada diabetik nöropatiden kaynaklanabilir. Diabetik periferik nöropati gelişen 32 diabetli hastanın kutanöz sinirlerinin immünohistokimyasal olarak deri biyopsilerinin kantitatif değerlendirilmesinde; epidermis ve dermis sinir liflerinin sayısında ve uzunluğunda, ayrıca ter bezlerinin çevresindeki sinir uzunluğunda, dolayısı ile ter bezlerinin innervasyonunda anlamlı azalma bulunmuştur. SCL, ter bezi aktivitesini yansıttığından, çalışmamızdaki SCL'deki azalma, diabette ter bezi aktivitesinin bozulmasından kaynaklanabilir. Aynı zamanda sural sinir ileti hızları dermis sinir uzunluğu ile uyumlu görülmüştür (70). Bu durum, bizim çalışmamızdaki deri iletkenlik seviyesindeki azalmayı açıklamaktadır. Bir başka çalışmada ise SZ verilerek diabet oluşturulan sıçanların siyatik sinirinde, ileti hızı ile işitsel ve görsel uyarılma potansiyelleri 6 ay boyunca aylık olarak ölçülmüştür (21). İnsülin tedavisinin etkisini görmek içinde 6 ay sonra insülin tedavisi başlanmış, bu sürede de sinir ileti hızları ve uyarılma potansiyelleri ölçülmüştür. Diabetin ilk 2-3 ayında siyatik sinir ileti hızındaki bozulma belirgin hale gelmiş, oysa işitsel ve görsel uyarılma potansiyellerinin latansındaki uzama 3-4 ay sonra başlamış ve dereceli olarak ilerlemiştir (21). İnsülin tedavisi sonrası ise sinir ileti hızı ve uyarılma potansiyeli latanslarında düzelme izlenmiştir (21). Bu çalışmada nörofizyolojik olarak periferik bozukluğun haftalar içerisinde, santral değişikliklerin aylar içerisinde geliştiği ve insülinin santral ve periferik nörofizyolojik değişiklikleri geri çevirebileceği görülmüştür (21). Bizim çalışmamızdaki deri iletkenlik seviyesindeki azalma, sinir ileti hızındaki bozulmaya bağlı olabilir. Biessels ve

arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak çalışmamızda insülin tedavisi uygulanmamıştır.

5.2. HİPERGLİSEMİNİN FAZİK EDA PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Cevaplı gruplarda uyarana bağımlı parametrelerden deri iletkenlik cevabının büyüklüğü (SCR_m), deri iletkenlik cevap başlama zamanı (SCR₀₁), deri iletkenlik cevabının pike çıkış zamanı (SCR_{p1}) ve alışkanlık numaraları (HN) gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 4.5, 4.6, 4.7).

SCR_{1/2} (Deri iletkenlik cevabının yarılanma zamanı)

Deney A grubunda 0. güne göre 1 ve 10. günlerde, 1. güne göre 10. günde kılma izlenmiştir, diğer gruplarda anlamlı fark görülmemiştir (Şekil 4.5). Suzuki ve arkadaşları SZ ile diabet oluşturulmuş sıçanlarda enjeksiyondan 1 hafta sonra in vitro olarak sıçanın derisinden ve saphenous sinirinden elde edilen preparatta, derinin nosiseptif liflerinin mekanik uyarılmasında cevap eşiğinin düştüğünü ve cevaplılığın arttığını göstermişlerdir (22). Bir diğer çalışma diabetin, duyuşal ganglionlarda nöronal hücre ölümünde güçlü bir sorumlu olmakla beraber in vitro nöron rejenerasyonunu arttırdığını bildirmektedir (20). Bu çalışmalar, bizim diabetli sıçanlarda diabetik nöropatinin erken aşamasında yarılanma zamanının kılması ile uyumludur.

SCR_r (Deri iletkenlik cevap oranı)

Deney A grubunda 1. güne göre 10. günde azalma izlenmiş (Şekil 4.6), plasebo ve deney B grubunda fark görülmemiştir. Çalışmamızdaki sonuçlardan SZ uygulaması ile meydana getirilen hipergliseminin deri iletkenlik cevap oranını anlamlı bir şekilde etkileyerek azalttığı izlenmiştir.

Myelinsiz küçük çaplı afferent nosiseptif C liflerin DM'de bozulduğu ileri sürülmüştür. Bu liflerin, mekanik veya kimyasal irritasyon ile nörojenik inflamasyona sebep olabileceğini göstermişlerdir (71). Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş sıçanın ağız

mukozasının vasküler permeabilitesini incelemek için lokal olarak capsaisin verilmesi sonrası evans blue ile ekstravazasyonu kontrollerle karşılaştırılmıştır. Elektron ve ışık mikroskopunda C nöronlarında dejenerasyon ve inflamatuvar hücre sayısında azalma diabetik sıçan gingiva mukozasında izlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki deri iletkenlik cevap oranının azalması diabetin, myelinsiz C liflerinde hasara sebep olmasına bağlanabilir (71).

Diabetik hastada otonomik fonksiyonlardaki bozukluklar bilinmektedir (8, 9, 10, 11, 12). Paro ve arkadaşları, sıçanlarda diabetten 4-6 ay sonra in vivo mesane fonksiyonlarını incelemişlerdir (9). Pelvik ve hipogastrik sinirlerde morfometrik değişiklikler miksiyon refleksi arki ile korele bulunmuştur. Mesane distansiyonu kontrol edildikten sonra diabetiklerde, düzensiz mesane kontraksiyonlarının olduğu, bu kontraksiyonların normalin % 33'üne düştüğü görülmüştür. Diabetik mesanedeki bu fonksiyonel anormallikler afferent myelinli duyuşal liflerde ilerleyici aksonopati ve sonrasında myelinsiz efferent preganglionik liflerde aksonal atrofi ile sonuçlanmıştır. Visseral duyuşal nöropatinin başladığını, diabetik mesane disfonksiyonunun olması desteklemiştir (9). Bizim çalışmamızda kısa süreli bir diabet oluşturulmakla birlikte SCRr'deki azalma aksonopatiye bağlanabilir.

Son çalışmalar hayvan modellerinde ve insan sural sinir biyopsilerinde oksidatif stres, mitokondrial membran depolarizasyonu ve programlanmış hücre ölümü arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (72). Streptozotosin verilen diabetik sıçanların schwann hücrelerinde ve dorsal kök ganglion nöronlarında mitokondrial kristalarda şişme, bozulma ile tipik apoptotik değişiklikler hiperglisemi sonucu oluşmuştur (72). Bu bulgular, DM'daki hiperglisemik durumun nöronlarda oksidatif stres ve hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir (72). Bu durumda deri iletkenlik cevap oranında azalma meydana getirebilir.

SCRm (Deri iletkenlik cevabının büyüklüğü), SCRol (Deri iletkenlik cevap başlama zamanı)

Levy ve arkadaşları, uzun süredir diabet hastası olan 68 diabetik kişide kantitatif olarak sempatik deri cevabını ölçerek nörolojik ve sudomotor fonksiyonları karşılaştırmışlar ve

cevap amplitüdünde (SCRm) düşme, cevap latansında (SCRol) uzama tespit etmişlerdir (73). Latans ölçümleri sadece periferel C lif fonksiyonlarını değil, uzun multinöral yolların iletimini yansıtır. Amplitüd ölçümleri de ter bezlerinin spontan aktivitelerini yansıtarak periferel sempatik aktiviteyi gösterir. Bizim çalışmamızda deney gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber cevap amplitüdünde azalma, latansında kısalma izlenmiştir. Levy ve arkadaşlarının bulgusu olan latanstaki uzamanın, çalışmamızda gözlenmemesinin nedeni çalışmamızın sıçanlarda, kısa süreli yapılmış olmasına ve değerlendirmeye alınan sıçan sayısının az olmasına bağlanabilir.

Sempatik deri cevabı (SSR)'nın ölçüldüğü 40 diabetik hastada afferent liflerin ileti hızlarının efferent liflerden daha hızlı olduğu düşünülmüş. Ölçüm yapıldığında SSR amplitüdüleri azalmış olmasına rağmen latansları normal bulunmuş (74). Bu durum, bazı myelinsiz liflerin olduğunu ve/veya rejenere olan liflerin normal iletide yer aldığı ihtimalini doğurmuş. Bir diğer ihtimal, polinöropatideki postganglionik myelinsiz liflerin hep ya da hiç kuralında olduğu gibi liflerin normal hızda veya hiç iletmemesi şeklinde olabileceği düşünülmüştür (74). Bu durumda, bizim çalışmamızdaki latanstaki kısılmaya bağlanabilir.

Diabetik nöropatinin klinik spektrumu değişiklik gösterir, asemptomatik olabilir ama bir kez polinöropati olarak başladığında sonuçta sakatlıklar bırakabilen irreversible değişiklikler oluşabilir (75). Subklinik diabetik polinöropatinin prevalansını araştırmak için nöropati semptomları olmayan 60 diabetik hastada motor peroneal ve duyuşal sural sinirlerde NCV çalışmaları yapılmış. Nörolojik defisit skoru ile NCV anormallikleri arasında yakın ilişki tesbit edilmiş. Subklinik hastalarda sistemik sinir ileti çalışmalarında F dalga latansında uzama, subklinik diabetik sinirde morfolojik değişikliklerden en sık anormallik olarak görülmektedir. Sural sinirde duyuşal aksiyon potansiyelinin amplitüdünün düşmesi bir başka erken anormalliktir bu durum, ilerlemiş diabette peroneal sinirin amplitüdünün azalmasına eşlik eder (75, 76). Spinal korda giriş zamanı ile duyuşal kortekse varış zamanı arasındaki somatosensorial santral ileti zamanı diabetiklerde uzamıştır. Bu anormallik, diabetik nöropatideki irreversible duyuşal bozukluklardan kısmen sorumlu olabilir (75).

5.3. EDA PARAMETRELERİNDE CEVAPSIZLIK ORANI

Çalışmamızda fazik EDA parametrelerinde cevapsız sıçanlar izlenmiştir (Tablo 4.8). Deney B grubunda 1. günde elektrodermal cevapsızlığın plasebo ve deney A gruplarına göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (Şekil 4.7). Diabetik deney hayvanlarında EDA çalışmalarına rastlanmadığından sıçanlarda cevapsızlık oranını karşılaştıracağımız elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz fazik EDA parametrelerindeki cevapsızlığın nedeni ekrin ter bezlerinin innervasyonunu sağlayan sinir liflerindeki dejenerasyon olabileceği düşünülmektedir. Birinci günde elde edilen verilerimizin böyle bir sonuca varmada uzak gibi görünse de, deneysel diabet oluşmasında patolojik olayların daha hızlı oluşabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda yüksek doz SZ ile akut ve yaygın pankreas harabiyeti oluşturulmuş ve klinik çalışmaların aksine bir tedavi uygulanmamıştır. Bu nedenlerle çalışmamızda 1 gün içerisinde yüksek glukoz düzeyine bağlı olarak akut sinir dejenerasyonu oluşmuş ve 10 günde ilerlemiş olabileceği kanısındayız.

SZ ile diabet oluşturulmuş sıçan ya da farelerdeki akut sinir dejenerasyonunun başlama zamanı ile ilgili literatür bulgusuna rastlanmamıştır. Bununla birlikte SZ ile diabet oluşturulmuş farelerin dorsal kök ganglionlarındaki siliar nörotrofik faktörlerin mRNA ifadelerinde, kültürün 1. gününde down regülasyon olduğu ve bu bulgunun diabetik dorsal kök ganglionlarındaki sinir dejenerasyonu olarak yorumlandığı saptanmıştır (20). Kotsyuk ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise SZ ile diabet oluşturulmuş farelerde dorsal kök ganglionlarında, diabete bağlı kalsiyum salınımında bozukluk olduğu bulunmuştur (77). Bu bozukluğun, diabetli hastalarda gözlenen nöropatik sendromdan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kısa süreli diabete rağmen, EDA değişikliğinin olması kalsiyum sinyalleme mekanizması bozukluğuna bağlı olabilir.

Sensorimotor periferik nöropatisi olan 72 diabetli hastada sudomotor disfonksiyonu belirlemek ve diğer otonomik fonksiyon testleri ile korelasyonu izlemek için SSR ve NCV testi yapılmış. Sinir ileti hızlarında tüm hastalarda anormallik görülmüş, SSR'da 60 hastada (% 83) cevap alınamamış. Ortostatik hipotansiyonlu tüm hastalarda valsalva testinde anormallik ve SSR'da cevapsızlık izlenmiş, periferik nöropatinin derecesi ile sempatik deri cevabı arasında belirgin bir ilişki olduğu bulunmuştur (78). SSR'nın

olmaması ile diğer elektrofizyolojik parametreler ve elektromyografik çalışmalar arasında korelasyon saptanmıştır. Otonomik disfonksiyon semptomları olan hastalarda SSR'da cevapsızlığa sık rastlanmaktadır (79).

Otonomik fonksiyonları orta yaşlı 34 diabetik hastada Jha ve arkadaşları incelemişler. Bunun için salivasyon, lakrimasyon, terleme, pilomotor cevapları test etmişler. SSR'yi ölçmüşler ve sempatik deri cevabının otonomik fonksiyonların erken göstergesi olarak duyarlı ve kolayca kullanılabilceği sonucuna varmışlardır (8). Watahiki ve arkadaşları 67 diabetik hastada sempatik fonksiyonları incelemek için SSR kullanmışlar (10). SSR'nin amplitüdünün azalması, motor ve duyuşal ileti hızının düşmesi ile ilişkili bulunmuştur. SSR'nin büyüklüğü derin inspirasyonda R-R intervalinin bozulması ile korelasyonu, kan basıncı değışiklikleri sudomotor fonksiyon ile diğer sempatik ve parasempatik fonksiyonlar arasında korelasyonu yakından göstermektedir (10). Özge ve ark. ları diabetik nöropatinin teşhisinde standart elektrofizyolojik metotlar (sinir ileti hızları, H-refleks, F-dalgaları) ve SSR parametrelerinin duyarlılığını 49 diabetik hastada araştırmışlar (80). Standart elektrofizyolojik metotlardan % 85.5'i, SSR'dan % 76,2'sinde anormallik bulmuşlar. Bu sonuçlar ile, diabetik nöropatinin erken teşhisi için standart elektrofizyolojik metotların ve SSR ölçümlerinin, morbiditenin önlenmesinde çok faydalı olabileceği kanısına varmışlardır (80). Nazhel ve Braune'de benzer çalışmayı yapmışlar ve subklinik otonomik nöropatide, sempatik postganglionik fonksiyonların araştırılmasında SSR'nin faydalı olabileceğini desteklemişlerdir (11, 12). Kantitatif sudomotor akson refleksi testleri (QSART) ile ayaktan alınan SSR'nin karşılaştırılmasında iki yöntemin birlikte kullanılması erken distal sempatik nöropatinin desteklenmesinde faydalıdır (81, 82). SSR'nin amplitüdünde ve QSART'de ter volümünde azalmanın olması otonomik fonksiyonların belirlenmesinde duyarlılıklarının olduğunu göstermiştir (82).

Diabetteki cevapsızlığın nedeni, otonomik ganglionların kan akımında erken bir azalma ile bunun sonucu erken ve derin olarak nöral hücre fonksiyonlarının etkilenip otonomik nöropatinin gelişimine bağılı olabilir (83). Morfometrik çalışmalarda, otonomik hücre gövdelerinin ve onların sinir liflerinin uzun dönem diabette deneysel modellerde ve hastalarda etkilendiği görülmüştür (84, 85). Otonomik ve dorsal kök ganglionların hücre sayıları ve nöron nitrik oksit sentaz düzeyleri azalmıştır (84, 85, 86). Otonomik

fonksiyon bozuklukları ganglion hücre kaybına öncülük eder, örneğin kardiyak otonomik sempatik ileti azalmıştır ve erektil disfonksiyon vardır (87, 88). Bu bozukluklar, ganglion perfüzyon azalmasını kısmen de olsa yansıtır. Dorsal kök ganglionları erken diabette duyuşsal anormallikler gösterir (87). Diabetik hastalarda, 12 ayda, nöron perikaryon ve distal aksonlarında atrofi gelişmiş, mRNA ekspresyonunda azalma eşlik etmiştir (89).

Sonuç olarak bu çalışma ile;

- Tonik EDA parametrelerinden SCFr ve fazik parametrelerinden SCRr'de azalma, SCR_{1/2}'de kısalma,
- Hipergliseminin sempatik deri cevabını azaltarak deri iletkenlik seviyesinde azalma, cevapsızlık oranında artmaya neden olduğu,
- Diabetik nöropatinin erken tanısında elektrofizyolojik metod olarak basit, invazif olmayan EDA'nın uygulanabilirliği,
- Hipergliseminin, diabetik periferik nöropatinin gelişiminde ve prognozunda etkili olabileceği görülmüştür.

Çalışmamızda yüksek doz SZ ile akut ve yaygın pankreas harabiyeti oluşmuş ve hiperglisemi gelişmiştir. Bir gün içerisinde yüksek glukoz düzeylerinde EDA parametrelerinde değişiklikler saptanmıştır. Sonuçlarımız EDA parametrelerinin kan glukoz düzeyinden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkinin direk olarak kan glukoz düzeyinin yüksekliğine mi, indirek olarak periferik sinirlerde oluşan dejenerasyona mı bağlı olduğunu göstermek için morfometrik çalışmalar gerekmektedir. Hiperglisemi oluşturma amacımızı engelleyebileceği düşüncesi ile sıçanlara tedavi uygulanmamıştır. Ancak ılımlı bir tedavinin yaşatılan sıçan sayısını artırabileceği düşüncesindeyiz. Bu tür bir yaklaşım ileriki çalışmalarda denenerek daha aydınlatıcı sonuçlar elde etmemize yardımcı olabilir. Sonuç olarak, hiperglisemi periferik sinir sistemini etkilemektedir ve bu durum EDA'ya yansımaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın, diabetik polinöropatinin erken tanısında kullanımı için ışık tutucu özellikte olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Edelberg R. The effects of initial levels of sweat duct filling and skin hydration on electrodermal response amplitude. *Psychophysiology* 1983; 20: 550-557.
2. Edman G, Asberg M, Levander S, et al. Skin conductance habituation and cerebrospinal fluid 5-Hydroxyindoleacetic acid in suicidal patients. *Archives of Gen Psychiat* 1986; 43: 586-592.
3. Mahon ML, Iacono WG. Another look at the relationship of electrodermal activity to electrode contact area. *Psychophysiology* 1987; 24: 216-221.
4. Montagu JD, Colles EM. Mechanisms and measurement of the galvanic skin response. *Psychol Bull* 1965; 65:261-277.
5. Noble P, Lader M. The symptomatic correlates of the skin conductance changes in depression. *J Psychiat Res* 1971; 9: 61-69.
6. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 5-19.
7. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, ve ark. Temel İç Hastalıkları Güneş Kitabevi 1997; cilt 2: 2-30.
8. Jha S, Nag D. Sympathetic skin response and autonomic dysfunction in diabetes. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995; 39(2): 149-153.
9. Paro Maurizio, Prosdocimi M, Zhang W, et al. Autonomic neuropathy in BB rats and alterations in bladder function. *Diabetes* 1989; 38: 1023-1030.
10. Watahiki Y, Baba M, Matsunaga M, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989; 29(3): 155-159.
11. Nazhel B, Yetkin I, Irkee C, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2002; 42(3): 181-185.

12. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996; 138(1-2): 120-124.
13. Harris MI, Robbins DC. Prevalence of adult-onset IDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1994; 17 (11): 1337-1340.
14. Vinik A, Holland M, Beau J, et al. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15: 1926-1961.
15. Pfeifer M, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1995; 44: 1355-1360.
16. Kahn CR, Weir GC: Mechanisms of diabetic microvascular complications. In Joslin' s *Diabetes Mellitus*. 13. edition. Lea and Febiger Waverly Company, 1994; 631-664.
17. Green D, Sima A, Stevens M, et al. Complications: Neuropathy, Pathogenetic Considerations *Diabetes Care* 1992; 15: 1902-1915.
18. Kahn HA, Bradley RF: Prevalance of diabetic retinopathy. Age, sex and duration of diabetes. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 345-349.
19. Zochodne DW, Nguyen C. Increased peripheral nerve microvessels in early experimental diabetic neuropathy: Quantitative studies of nerve and dorsal root ganglia. *J Neurol Sci* 1999; 166(1): 40-46.
20. Sango K, Horie H, Saito H, et al. Diabetes is not a potent inducer of neuronal cell death in mouse sensory ganglia, but it enhances neurite regeneration in vitro. *Life Sci* 2002; 71(20): 2351-2368.
21. Biessels G, Cristino N, Rutten G, et al. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *Brain* 1999; 122(4): 757-768.
22. Suzuki Y, Sato J, Kawanishi M, et al. Lowered response threshold and increased responsiveness to mechanical stimulation of cutaneous nociceptive fibers in streptozotocin-diabetic rat skin in vitro- correlates of mechanical allodynia and hyperalgesia observed in the early stage of diabetes. *Neurosci Res* 2002;43: 171-178.
23. Nemlioğlu F. *Deri Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*.1979; 1-10.
24. Murat A. *Klinik Dermatoloji ve Veneroloji. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* 1982; 45: 3-9.

25. Montagna W, Ellis RA, Silver AF. *Advances in Biology of skin vol:3. Eccrine sweat glands and eccrine sweating*. Pergamon press 1962: 1-5, 6-25, 127-150.
26. Tat LA. *Deri ve zührevi hastalıklar*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1970; 321: 3-12.
27. Prokasy WF, Raskin DC. *Electrodermal activity in psychological research*. Academic press 1973: 1-123.
28. Cirelioğlu E. *Genel histoloji, hücre ve dokular*. Beta Basım İstanbul 1975: 190-191.
29. McCleary RA. *The nature of the galvanic skin response*. Psychol Bull 1950; 47: 97-113.
30. Martin I, Venables PH. *Mechanisms of palmar skin resistance and skin potential*. Psychol Bull 1966; 65:347-357.
31. Smith GB, Wilson GR, Curry CH, et al. *Predicting successful brachial plexus block using changes in skin electrical resistance*. Brit J Anaesth 1988; 60: 703-708.
32. Bengesson M, Loestrom JB, Malmqvist A. *Skin conductance response during spinal analgesia*. Acta Anaesth Scand 1985; 29: 67-71.
33. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1981: 889-894.
34. Botwinick J, Kornetsky C. *Age differences in the acquisition and extinction of the GSR*. J Gerontol 1960; 15: 83-84.
35. Katz R. *Unconfounded electrodermal measures in assessing the aversiveness of predictable and unpredictable shocks*. Psychophysiology 1984; 21: 452-458.
36. Sonodo H, Ikenoue K, Yokota T. *Periaqueductal gray inhibition of viscerointercostal and galvanic skin reflexes*. Brain Res 1986; 369: 91-102.
37. Yamamoto K, Kiyorumi H, Yamaguchi K, et al. *Two types of changes in skin conductance activity after intraventricular administration of 6-Hydroxydopamine in rats*. Prog Neuro-Psychoph Biol Psychiat 1985; 9: 245-250.
38. Mordkoff AM. *Palmar-dorsal skin conductance differences during classical conditioning*. Psychophysiology 1968; 5: 61-65.
39. Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, et al. *Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects*. Acta Neurol Scand 1987; 76: 28-36.

40. Harrison J. The behaviour of the palmar sweat glands in stress. *J Psychosom Res* 1964; 8: 187-191.
41. Lykken DT, Venables PH. Direct measurement of skin conductance: A proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971; 8: 656-671.
42. Isamat F. Galvanic skin responses from stimulation of limbic cortex. *J Neurophysiol* 1961; 4: 176-181.
43. Iacono WG, Roshi D, Lacoste D. Electrodermal activity in patients with huntingtons disease and their progeny. *Psychophysiology* 1987; 24: 522-527.
44. Gruzelier J, Eves F. Rate of habituation of electrodermal orienting responses: A comparison of instructions to stop responding count stimuli or relax and remaind indifferent. *Int J Psychophysiol* 1987; 4: 289-291.
45. Gruzelier JH, Venables PH. Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1972; 155: 277-287.
46. Johnson LC, Corah NL. Racial differences in skin resistance. *Science* 1962; 139: 766-767.
47. Iacono WG, Lykken DT. The effects of instructions on electrodermal habituation, *Psychophysiology* 1983; 20: 71-80.
48. Bartfai A, Edman G, Levander SE, et al. Bilateral skin conductance activity, clinical symptomal and CSF monuamine metabolite levels in unmedicated schizophrenics, differing in rate of habituation. *Biol Psychol* 1984; 18: 201-218.
49. Yamamoto K, Kaneko H. Sequential changes of skin conductance activity in rats after intraventricular administration of 6-Hydroxydopamine. *Prog Neuro-Psychoph Biol Psychiat* 1986; 10: 723-728.
50. Lader MH. Palmar skin conductance measures in anxiety and phobic states. *J Psychosom Res* 1967; 11: 271-281.
51. Lader MH, Wing L. Physiological Measures in Agitated and Retarded Depressed patients. *J Psychiat Res* 1969; 7: 89-100.
52. Lykken DT, Iacono WG, Haroian K, et al. Habituation of the skin conductance response to strong stimuli: A twin study. *Psychophysiology* 1988; 25: 4-14.
53. Wang GH, Stein P, Brown VW. Brainstem reticular system and galvanic skin reflex in acute decerebrate cats. *Psychophysiology* 1956; 24: 350-355.

54. Cannon TD, Fuhrmann M, Mednick SA, et al. Third ventricle enlargement and reduced electrodermal responsiveness. *Psychophysiology* 1983; 20: 196-203.
55. Hudgahl K. Hemispheric asymmetry and bilateral electrodermal activity recordings. A Review of the Evidence, *Psychophysiology* 1984; 21: 371-393.
56. Yokota T, Sato A, Fujimori B. Analysis of inhibitory influence of bulbar reticular formation upon sudomotor activity. *Psychophysiology* 1962; 11: 145-154.
57. Drory VE, Korczyn AD. Sympathetic skin response: Age effect. *Neurology* 1993; 43: 1818-1820.
58. Bouscein W, Baltissen R, Euler M. Dependence of skin conductance reactions and skin resistance reactions upon previous level. *Psychophysiology* 1984; 21: 212-218.
59. Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, et al. Bilateral electrodermal and electrocortical activity in anticipation of sensorimotor tasks. *Psychophysiology* 1988; 25: 185-191.
60. Mirkin AM, Coppen A. Electrodermal activity in depression: Clinical and biochemical correlates. *Brit J Psychiat* 1980; 137: 93-97.
61. Thorell LH, Kjellmann BF, d'Elia G. Electrodermal activity in relation to diagnostic subgroups and symptoms of depressive patients. *Acta Psychiat Scand* 1987; 76: 693-701.
62. Katsanis J, Ficken J, Iacono W, et al. Season of birth and electrodermal activity in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 841-855.
63. Keller F, Wolfersdorf M, Straube HG. Suicidal behaviour and EDA in depressive in patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 324-328.
64. Shmavonian BM, Miller LH, Cohen SI. Differences among age and sex groups in electrodermal conditioning. *Psychophysiology* 1968; 5: 119-131.
65. Engeland H. The electrodermal orienting response to auditory stimuli in autistic children. Normal children, mentally retarded children and child psychiatric patients. *J Autism Dev Disord* 1984; 14: 160-172.
66. Electrodermal responding in hyperthyroid patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999; 43(1): 79-83.
67. Dolu N, Süer C, Özesmi Ç, et al. Electrodermal activity in nonmedicated hyperthyroid patients having no depressive symptoms. *Soc Biol Psychiat* 1997; 42: 1024-1029.
68. Dolu N, Süer C, Özesmi Ç, et al. Electrodermal activity in hypothyroid patients and healthy subjects. *Thyroid* 1999; 9(8): 787-790.

69. Sürer C, Ülgen A, Özsesmi Ç, et al. Technique for measuring computerized skin conductance. *Tr J Med Sci* 1995; 24: 191-194.
70. Hirai A, Yasuda H, Joko M, et al. Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves. *J Neurol Sci* 2000; 172: 55-62.
71. Györfi A, Fazekas A, Feher E, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on neurogenic inflammation of gingivomucosal tissue in rat. *J Periodontal Res* 1996; 31: 249-255.
72. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 368-83.
73. Levy DM, Reid G, Rowley DA, et al. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10): 902-8.
74. Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin response. *Eur Neurol* 1993; 33: 65-68.
75. Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109(3): 234-240.
76. Pastore C, Izura V, Geijo-Barrientos E, et al. A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22(12): 1667-1673.
77. Kostyuk E, Svichar N, Shishkin V, et al. Role of mitochondrial dysfunction in calcium signalling alterations in dorsal root ganglion neurons of mice with experimentally-induced diabetes. *Neuroscience* 1999; 90(2): 535-541.
78. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11(3): 261-4.
79. Soliven B, Maselli R, Jaspán J, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10(8): 711-716.
80. Özge A, Saraçoğlu M, Gürtekin Y, et al. The sensitivity of sympathetic skin responses and standard electrophysiological methods in diagnosis of diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40(1): 37-43.
81. Maselli RA, Jaspán JB, Soliven BC, et al. Comparison of sympathetic skin response with quantitative sudomotor axon reflex test in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989; 12(5): 420-423.

82. Shimada H, Kihara M, Kosaka S, et al. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy-the value of length- dependent pattern in QSART. *Auton Neurosci* 2001; 92(1-2): 72-75.
83. Cameron NE, Cotter MA. Diabetes causes an early reduction in autonomic ganglion blood flow in rats. *J Diabetes Complicat* 2001; 15: 198-202.
84. Sasaki T, Yasuda H, Maeda K, et al. Hyperalgesia and decreased neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neuro Report* 1998; 9: 243-247.
85. Schmidt RE, Plurad SB. Ultrastructural and biochemical characterization of autonomic neuropathy in rats with chronic streptozotocin diabetes. *J Neuropath Exp Neur* 1986; 45: 525-544.
86. Vernet D, Cai L, Garban H, et al. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology* 1995, 136: 5709-5717.
87. Kurata C, Okayama K, Wakabayashi Y, et al. Cardiac sympathetic neuropathy and effects of aldose reductase inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nuc Med* 1997; 38: 1677-1680.
88. Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and treatment with the antioxidant, α -lipoic acid, on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42: 343-350.
89. Zochodne DW, Verge MK, Cheng C, et al. Does diabetes target ganglion neurones? Progressive sensory neurone involvement in long-term experimental diabetes. *Brain* 2001; 124: 2319-2334.

ÖZGEÇMİŞ

28.08.1975 yılında Almanya'da doğdu. İlk öğrenimini Develi Seyrani İlkokulunda, orta öğrenimini Develi Ortaokulunda ve lise öğrenimini Develi Lisesinde tamamladı. 1992 yılında kazandığı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1999 yılında mezun oldu. 2001 Nisan TUS döneminde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalını kazanarak burada Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı bölümde görevine devam etmektedir.