

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞI'NDA UYARILMA POTANSİYELİ
(UP) VE ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)

DEĞİŞİKLİKLERİ

103262

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

103261

Dr Mustafa ARSLAN

UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ- 2001

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG) VE UYARILMA POTANSİYELLERİ	3
2.1.1. EEG	3
2.1.2. EEG KAYIT YÖNTEMİ	4
2.1.3. EEG'NİN FİZYOLOJİK PRENSİPLERİ	6
2.1.4. NORMAL EEG ÖZELLİKLERİ	7
2.1.5. UYARILMA POTANSİYELLERİ (UP)	9
2.1.5.1. Uyarılma Potansiyelleri ve Olay İlişkili Potansiyeller İçin Uyaran Modalitesi ve Uyaran Modelleri	12
2.1.5.2. Görsel Uyarılma Potansiyelleri (VEP)	14
2.1.5.3. Somatosensoriyel Uyarılma Potansiyelleri (SEP)	15
2.1.5.4. İşitsel Uyarılma Potansiyelleri (AEP)	15
2.1.5.4.1. Beyin Sapı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri (BAEP)	16
2.1.5.4.2. Orta Latanslı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri (MLR)	16
2.1.5.4.3. Uzun Latanslı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri	16
2.1.5.5. Olay İlişkili Uyarılma Potansiyellerinin (OIP) Klinik Uygulaması	21
2.1.6. UYARILMA POTANSİYELLERİNİN MATEMATİKSEL YÖNTEMİ	21
2.1.6.1. Ortalama Uyarılma Potansiyelleri (OUP)	21

2.2 ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)	23
2.2.1. DERİNİN HISTOLOJİK YAPISI	23
2.2.1.1. Epidermis	23
2.2.1.2. Dermis ve Hipodermis	23
2.2.1.3. Ter Bezleri (Glandula Sudorifera)	23
2.2.2. DERİ FİZYOLOJİSİ	25
2.2.3. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)	26
2.2.3.1. Tanım ve Tarihçe	26
2.2.3.2. Ölçüm Yöntemleri	28
2.2.3.3. Derinin Elektriksel Modeli	30
2.2.3.4. EDA Parametreleri ve Hesaplanması	31
2.2.3.5. EDA'yı Etkileyen Fizyolojik Faktörler	32
2.2.3.6. EDA Ölçümünü Etkileyen Faktörler	33
2.2.3.7. EDA'nın Klinik Uygulaması	36
2.3. BEHÇET HASTALIĞI (SENDROMU)	36
2.3.1. Epidemiyoloji	36
2.3.2. Tanı Kriterleri	37
2.3.3. BEHÇET HASTALIĞINDA KLİNİK	38
2.3.4. LABORATUVAR BULGULARI	40
2.3.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	41
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. KONTROL VE HASTA GRUBUNU OLUŞTURACAK KİŞİLERİN BELİRLENMESİ	42
3.2. UP'NİN OLUŞTURULMASI, KAYDI VE ANALİZİ	42

3.2.1. KAYIT VE ANALİZ SİSTEMİ	42
3.2.2. OUP'NİN ELDE EDİLMESİ	44
3.3. EDA KAYDI VE ANALİZİ	45
3.3.1. KAYIT YÖNTEMLERİ	45
3.3.2. HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	46
3.3.2.1. Deri İletkenlik Seviyesinin Hesaplanması	47
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR	49
4.1. UP Bulguları	49
4.2. EDA Bulguları	70
5. TARTIŞMA	73
5.1. Behçet Hastalarındaki UP ve OIP Değişiklikleri	73
5.2. Behçet Hastalarındaki EDA Değişiklikleri	75
6. SONUÇLAR	77
6.1. UP Sonuçları	77
6.2. EDA Sonuçları	78
7. ÖZET	79
8. SUMMARY	81
9. KAYNAKLAR	83

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1.1. Uluslararası %10–20 sistemine göre EEG'de elektrot konumları	4
Şekil 2.1.2. Normal elektroensefalografik dalgaların değişik tipleri	9
Şekil 2.1.3. İdeal bir işitsel uyarılma potansiyeli dalgası.....	11
Tablo 2.1.1. Uyarılma potansiyellerinin sınıflandırılması	20
Şekil 2.2.1. EDA ile ilgili epidermal yapılar ve bir ekrin ter bezini gösteren palmar derinin şematik yapısı.....	24
Şekil 2.2.2. Derinin elektriksel modeli	30
Tablo 2.3.1. ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısında kullanılan klinik bulgular	38
Şekil 3.2.1. Deney sisteminin şematik görünümü	43
Şekil 3.3.1. EDA kayıt sistemi şeması	45
Şekil 3.3.2. Kayıt trasesinden SCL değerinin hesaplanması	47
Tablo 4.1.1. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında Fz kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri.....	49
Tablo 4.1.2. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında Cz kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri	50
Tablo 4.1.3. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında P3 kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri	51
Tablo 4.1.4. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında P4 kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2	

ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri	52
ŞEKİL 4.1.1. Kontrol ve Behçet gruplarında N1 Latanslarının karşılaştırılması	54
Şekil 4.1.2. Kontrol ve Behçet gruplarında N1 genliklerinin karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.1.3. Kontrol ve Behçet gruplarında P2 latanslarının karşılaştırılması	56
Şekil 4.1.4. Kontrol ve Behçet gruplarında P2 genliklerinin karşılaştırılması	57
Şekil 4.1.5. Kontrol ve Behçet gruplarında N2 latanslarının karşılaştırılması	58
Şekil 4.1.6. Kontrol ve Behçet gruplarında N2 genliklerinin karşılaştırılması	59
Şekil 4.1.7. Kontrol ve Behçet gruplarında P3 latanslarının karşılaştırılması	60
Şekil 4.1.8. Kontrol ve Behçet gruplarında P3 genliklerinin karşılaştırılması	61
Şekil 4.1.9. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarana (2000 Hz, 70dB) karşı Fz bölgesinden elde edilen OİP'lerin büyük ortalamaları.....	62
Şekil 4.1.10. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarana (2000 Hz, 70dB) karşı Cz bölgesinden elde edilen OİP'lerin büyük ortalamaları.....	63
Şekil 4.1.11. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarana (2000 Hz, 70dB) karşı P3 bölgesinden elde edilen OİP'lerin büyük ortalamaları.....	64
Şekil 4.1.12. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarana (2000 Hz, 70dB) karşı P4 bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.....	65
Şekil 4.1.13. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarana (1000 Hz, 70dB karşı) Fz bölgesinden elde edilen UİP'lerin büyük ortalamaları.	66
Şekil 4.1.14. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarana (1000 Hz, 70dB) karşı Cz bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.	67
Şekil 4.1.15. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarana (1000 Hz, 70dB) karşı P3 bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.	68

Şekil 4.1.16. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarısına (1000 Hz, 70dB) karşı P4 bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.	69
Tablo 4.2.1. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerleri.....	70
Tablo 4.2.2. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarının cinsiyete bağlı ortalama SCL değerleri.....	70
Şekil 4.2.1 Kontrol grubu bireylerin ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.	71
Şekil 4.2.2. Kontrol grubu bireylerin ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerlerinin karşılaştırılması.	72



KISALTMALAR VE TERİMLER

ADH:	Antidiüretik hormon
AEP:	İşitsel Uyarılma Potansiyeli
Ag/AgCl:	Gümüş/Gümüşklorür
BAEP:	Beyinsapı İşitsel Uyarılma Potansiyeli
Cl:	Klorür
EDA:	Elektrodermal Aktivite
EEG:	Elektroensefalografi, Elektroensefalogram,
EPSP _s :	Eksitator Postsinaptik Potansiyel
GSR:	Galvanik Deri Refleksi
IPSP _s :	Inhibitör Postsinaptik Potansiyel
ISG:	Uluslararası Çalışma Grubu
K:	Potasyum
M:	Molar
MEP :	Motor Uyarılma Potansiyeli
MLR:	Orta Latanslı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri
MRI :	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multipl Skleroz
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
Na:	Sodyum
OIP:	Olay İlişkili Potansiyel
OUP:	Ortalama Uyarılma Potansiyeli
SCL:	Deri İletkenliği Seviyesi

SCFr:	Uyaranla İlişkiziz Dalgalanma Sıklığı (Nonspesifik Dalgalanma)
SCR:	Deri İletkenlik Cevabı
SCRm:	Deri İletkenliği (Direnci), Potansiyeli Cevap Genliği
SCRr, SRRr:	Deri İletkenliği (Direnci) Cevap Oranı
SCU:	Deri İletkenlik Ünitesi
SPL:	Deri Potansiyeli Seviyesi
SPR:	Deri Potansiyeli Cevabı
SRL:	Deri Direnci Seviyesi
SRR:	Deri Direnci Cevabı
SEP:	Somatosensoriyal Uyarılma Potansiyelleri
UP:	Uyarılma Potansiyeli
VEP:	Görsel Uyarılma Potansiyeli
ZnCl ₂ :	Çinko Klorür
ZnSO ₄ :	Çinko Sülfat

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda TÜBİTAK desteği ile kurulan Beyin Dinamiği araştırma ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve eleştirileri ile katkıda bulunan hocam ve tez yöneticim, Doç. Dr. Sayın Meral Aşçıoğlu'na,

Anabilimdalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan ve bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Çiğdem Özesmi'ye,

Özellikle çalışmamın aşamalarında, her türlü yardımı esirgemeyen hocam. Prof Dr. Sayın Cem Süer'e ,

Bilimsel katkıları nedeniyle Prof. Dr. Sayın Asuman Gögeli, Doç. Dr. Nazan Dolu'ya,

Uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan Prof. Dr. Sayın Sami Aydoğan, Prof. Dr. Nurcan Dursun, Doç. Dr. Bekir Çoksevrim'e

Behçet hastalarının bize ulaşmasını sağlayan Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sayın Özcan Aşçıoğlu ve Dr. Murat Borlu'ya,

Hastaların gerekli kontrolleri için bize yardımcı olan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç Dr. Emel Köseoğlu, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Abdulhakim Coşkun ve Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim elemanı Uzm Dr. A. Saffet Gönül'e,

Her türlü desteği sağlayan bölüm asistanları Dr. Işın Ekinci, Ayşegül Küçük, Betül Yerer, Dr. Nurdan Bulut ve Hande Yapışlar'a,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sayın Osman Günay, Uzm. Dr. Faruk Metin Çomu ve Anatomi bölümü doktora öğrencisi Niyazi Acer'e,

Çalışmalarım sırasında her türlü zorluklara rağmen yardımlarını esirgemeyen eşim Dr. Ayşe Arslan'a teşekkürü borç bilirim.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kognitif fonksiyonların ve uyanıklık düzeyinin belirlenmesinde uyarılma potansiyelleri (UP) ve elektrodermal aktivite (EDA) incelemeleri literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Behçet hastalığının sistemik bir hastalık olup ; merkezi sinir sisteminde (MSS) de beyin sapı, kapsula interna, bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve korteksde yaygın patolojilere sebep olabildiği bilinmektedir (1). Dolayısıyla bu hastalarda UP'lerin ve EDA komponentleri olan deri iletkenliği cevabı (SCR) ve deri iletkenliği seviyesinin (SCL) de patolojiden etkilenebileceği düşünülmüştür. Yapılan literatür araştırmasında bu konuda az sayıda çalışma yapıldığı ve çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür. Literatürdeki bu çalışmalarda; Behçet hastalığında beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri ve görsel uyarılma potansiyellerinin (BAEPs, VEP) incelenmesinin subklinik lezyonların araştırılması, hastalığın seyri ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesi konusunda yararlı olabileceği de bildirilmektedir (2). Ancak; Behçet hastalığında subklinik lezyonların değerlendirilmesi için görsel uyarılma potansiyellerinin kullanılması gözdeki muhtemel patoloji nedeniyle sonucu etkileyebilir. Bu nedenle çalışmamızda; Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde işitsel uyarılma potansiyelleri (AEP) özellikle olay ilişkili potansiyel (OIP) olan P300 bileşeni ve birlikte EDA kayıtları incelenip, Behçet hastalığında kognitif fonksiyonlar ve uyanıklık düzeyindeki değişikliğin belirlenmesi, dolayısıyla uyarılma potansiyeli (UP) ve EDA kayıtlarının subklinik lezyonların araştırılmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabilirliğine açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde Behçet hastalarında kognitif süreçler açısından AEP'ler, özellikle P300 değişiklikleri ve uyanıklık düzeyi açısından EDA değişiklikleri az çalışılmıştır. Bu nedenle de çalışmamızda Behçet hastalarında AEP'lerin dolayısıyla kognitif süreçlerin ve EDA'nın dolayısıyla uyanıklık düzeyinin değişip değişmediği, değişiyorsa bu değişikliğin ne yönde olduğu belirleneceği için sonuçlarımızın bilime katkı sağlayacağına inanılmaktadır.

Ayrıca Behçet hastalığı Türk toplumunda sık rastlanan (erişkin kişilerde yapılan iki bölge çalışmasında prevalans oranları 8/10000,37/10000 olarak

bulunmuştur) ve kişinin yaşam kalitesini büyük boyutlarda bozan hatta ölümlerle sonuçlanabilen sistemik bir hastalıktır. Bununla birlikte hastalığın tanısı, prognozun izlenmesi ve tedavi kriterlerinin belirlenmesi için kullanılacak objektif testler henüz geliştirilmemiştir. Bu nedenle hastalıktaki subklinik lezyonların erken ve mümkün olduğunca ekonomik bir yöntemle tanısının yapılması ve tedavi sonuçlarının objektif kriterlerle değerlendirilmesi önemlidir. Araştırmamızın; UP ve EDA kayıtları ile subklinik lezyonların tanısının yapılabilirliği konusuna açıklık getireceği, bu nedenle de tanı ve tedavi kriterlerinin belirlenmesinde yardımcı olacağı da düşünülmüştür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG) VE UYARILMA POTANSİYELLERİ

2.1.1. EEG

Tanım ve Tarihçe: Beyin, insan vücudundaki en kompleks yapı olarak bilinir. Organizmada iç ve dış çevre ile ilgili tüm bilgiler, çok çeşitli duysal reseptörler aracılığıyla MSS'ne ulaştırılırlar. Bu reseptörler, çevrede çeşitli şekillerde bulunan enerjiyi, nöronlarda aksiyon potansiyeli şekline dönüştüren çevireçlerdir (3). MSS, çeşitli duyu organlarından gelen milyonlarca bilgiyi alır ve vücudun cevaplarını oluşturmak üzere entegre eder. Kendisine ulaşan uyarılara oluşturduğu cevapların yanı sıra, beynin sürekli bir spontan elektriksel aktivitesi vardır (4,5).

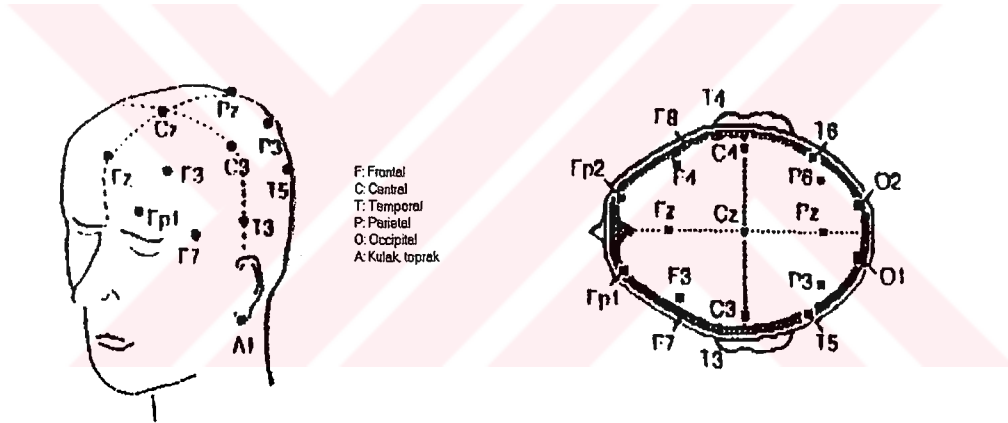
Kafatası üzerine yerleştirilen yüzeysel ya da belirli beyin bölgelerine yerleştirilen derin elektrotlar yardımı ile beynin elektriksel spontan aktivitesi sırasında oluşan sürekli ritmik elektriksel potansiyel değişimlerinin veya reseptör faaliyetlerine bağlı olarak uyarılmış (evoked) durumda iken oluşan potansiyellerin yazdırılmasına EEG alınan kayıtlara elektroensefalogram denir (6-8). Daha belirleyici bir ifade ile; EEG saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla serebral kortekste bulunan geniş nöron gruplarının elektriksel aktivitesindeki dalgalanmaların kaydedilmesidir ve EEG yüz binlerce nöronun toplam elektriksel aktivitesi ile ilişkili ekstrasellüler potansiyel değişikliklerini yansıtır.

Beynin spontan elektriksel aktivitesi ilk olarak 1875'de Caton tarafından tanımlanmıştır (9). Maymun ve tavşanlar üzerinde deneyler yapmış olan Caton, aynı zamanda uyarılma potansiyel çalışmalarının da öncüsü olarak kabul edilir (9). İnsanda ise beynin elektriksel aktivitesinin sistematik olarak kaydı, ilk olarak Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından 1929 yılında gerçekleştirilmiştir (10).

Son yıllarda EEG kayıtları için bilgisayar sistemlerinde kullanılması ile beyin elektriksel potansiyellerin kaydı, UP'nin ve OLP'nin kaydedilmesi yaygınlaştırılmıştır (11).

2.1.2. EEG KAYIT YÖNTEMİ

Kayıt alınacak kişinin aç olmamasına dikkat edilir ve kişi rahat bir koltuğa oturtulur veya daha iyisi bir muayene masasına yatırılır. Elektrotlar Uluslararası EEG Federasyonunun kabul ettiği % 10- % 20 metoduna göre standart pozisyonlarda yerleştirilir. Bu standart pozisyonlarda yerleştirilen elektrotlar sağ ve solda ayrı ayrı olmak üzere Prefrontal veya Frontopolar (Fp), Frontal (F), Central (C), Temporal (T), Parietal (P), Occipital (O), ve gerektiğinde kullanılan Cerebellar (Cb) ve Pharyngeal (Pg) elektrotlar ve kulak lobuna konan Auricular (A) elektrotlardır . Sol hemisferdeki elektrotl bölgeleri tek, sağ hemisferdekiler ise çift rakamlarla numaralandırılarak belirtilirler.



Şekil 2.1.1. Uluslararası %10-20 sistemine göre EEG'de elektrot konumları.

Rutin tetkik için saf gümüşten yapılmış, disk şeklinde, ortası çukur elektrotlar kullanılmaktadır. Disk elektrot baş derisine kollodyon veya genellikle bentonitten yapılmış iletken bir macun kullanılarak tespit edilir. Baş derisi alkol-eter karışımı ile önceden temizlenmelidir. Elektrotlar; saçlı deriye oturtulan kontakt elektrotlar ya da saçlı deriye yapıştırılan yapıştırma elektrotlardır.

A. Kontakt Elektrotlar: Kısa zamanda tatbik edildiği için bir çok laboratuvar da tercih edilmektedir. Uygulanmasının kolay olmasına karşı bu

elektrotlar, kolayca yerlerinden oynayabilmekte ve artefaktların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

B. Yapıştırma Elektrotlar: Hazırlanması zaman almakla beraber artefaktan arınmış bir trase elde edebilmek için kullanılacak en iyi elektrot sistemidir.

Elektrotlar yerleştirildikten sonra kayıt için kalibrasyon yapılır. Kalibrasyon, 50 mikrovoltluk akım yedi mm'lik defleksiyon verecek şekilde ayar edilir. Kağıdın hızı saniyede 30 mm'dir. Kayıt sırasında kişinin uyanık ve gözlerinin kapalı olması sağlanır.

Montaj: EEG için elektrotlar ile cihazın kanalları arasında yapılan bağlantılara montaj denir. Başlıca üç çeşit montaj uygulanır.

a. Monopolar Montaj: Her kanala başa konulan aktif elektrotlardan birisi ile nispeten inaktif (indiferan) olan başka bir elektrot bağlanır. Bu ikinciye "ortak referans" denir. Monopolar montajın üstünlükleri amplitüt ölçümlerinin daha doğru yapılması ve deşarjlar arasındaki zaman farkını daha iyi göstermesidir.

b. Bipolar Montaj: İki aktif elektrot, yani baş derisine konulan elektrotlardan ikisi, birbirine bağlanır. Bunların arasındaki potansiyel farkı trasedeki dalgalardır.

c. Averaj Referans Montajı: Her kanalda baş derisindeki aktif bir elektrot ortak bir referans potansiyele bağlanır.

EEG; noninvaziv bir yöntem olarak (12) epilepsi ile ilişkili elektriksel değişikliklerin ve beyin tümörlerinin uyardığı yavaş dalga aktivitesinin tespitinde ve bunların beyindeki lokalizasyonlarının belirlenmesinde yardımcı olur ayrıca birçok primer beyin hastalıklarının özellikle ön beyin hastalıklarının tespitinde yararlıdır.

EEG; koma, uyku apnesi, vertigo, uykusuzluk, aşırı uyku durumlarının tanı, tedavi ve takibinde de oldukça yardımcıdır. Beyin ölümünün belirlenmesinde bir kriter olarak kullanılır (6,12,13). EEG; davranış bozukluğu, anksiyete, öğrenme güçlüğü, mental durum ve bilinçlilik durumlarının değerlendirilmesinde de yardımcıdır (11,12).

2.1.3. EEG'İN FİZYOLOJİK PRENSİPLERİ

Normal bir EEG'de gözlenen dalga formlarından serebral korteksteki nöronlar sorumludur. Bu nöronlar, hücre yüzeyindeki bir çok eksitatör postsinaptik potansiyellerin (EPSPs) ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSPs) üst üste birikmesiyle uyarılırlar (11,14). Eksitatör sinapslar nöron dendritinin distal kısmında yoğunlaşmışlardır. Bu nöronların depolarize olmaları korteks üzerinde negatif bir dalga ile temsil edilir. Benzer şekilde IPSPs EEG'de pozitif veya negatif bir dalga ile sonuçlanabilirler. Bu durum, akımın korteksin yüzeyine doğru olması veya korteks yüzeyinden uzaklaşıyor olması ile ilgilidir (11).

Kortikal nöronların spontan aktivitesi, kısmen talamus ve beyin sapı retiküler formasyonundan ve subkortikal yapılardan etkilenir (14). Serebral kortekste yapısal dizilimleri, nörotransmitter içerikleri farklı iki majör hücre vardır; bunlar piramidal ve nonpiramidal hücrelerdir ve piramidal hücrelerdeki aktivite EEG potansiyellerinin temel kaynağıdır (15).

Yüzeyel elektrotlar kullanılarak kaydedilen EEG paternleri arasında belirli farklılıklar gözlenmektedir. Derin elektrotlar kullanılarak kaydedilen EEG kayıtları ise birbirinden çok farklı paternler gösterebilmektedir (6).

2.1.4. NORMAL EEG ÖZELLİKLERİ

Kaydın volüm kondüksiyonuna dayanması nedeniyle, EEG; hem kayıt alınan bölgedeki nöronlardan, hem de uzak yerleşimli nöronlardan kaynaklanan sinyalleri özellikle de kortikal nöronların aksiyon potansiyellerinden çok postsinaptik potansiyellerini yansıtır. Bunun nedeni sinaptik potansiyellerin aksiyon potansiyellerine göre daha yavaş olmaları ve toplanabilir özellik göstermeleridir (12,16,17).

Fiziksel anlamda tam periyodik olmayan, ancak ritmik olarak adlandırılan bu potansiyel dalgalanmaların frekansları, beynin aktivite durumuna göre 0.5-70 Hz bazı kaynaklara göre 1-50 Hz arasında, kafatası üzerindeki genlikleri 5-400 μ V bazı kaynaklarda 0-200 μ V arasında değişmektedir (5,7).

EEG kaydı sırasında önce ünipolar sonra bipolar kayıt yapılır. EEG dalgaları gösterdikleri periyodisitenin frekansına ve genliğine göre sınıflandırılmıştır (6). Normal EEG, kaydının alındığı bölge, yaş, uyku, uyanıklık durumuna göre dört temel dalga biçimi içerir (18). Frekans bantlarının isimlendirilmesinde; en çok tercih edilen Yunan alfabesine göre yapılan isimlendirilmedir (11). Delta saniyede 3 Hz'den daha düşük frekansa sahip olan dalgaları, teta 3-7 Hz, alfa 8-13 Hz ve beta 14-80 Hz arasındaki frekansa sahip dalgaları tanımlamak için kullanılır (8,11-13).

A. Alfa Aktivitesi

Beynin ritmik potansiyelleri içinde en çok ilgi çeken 8-13 Hz frekans bandında yer alan alfa dalgalarıdır (5-8,11-13,15). Genlikleri 40-50 μ V arasında değişmektedir (19). Çoğu yetişkinde frekansı 9-11 Hz arasındadır (12). Rahat bir biçimde uzanmış ve dalgınlık göstermeyen, dış uyaranların olmadığı ve gözlerini kapatmış kişilerin parieto-okspital bölgesinde belirgin biçimde gözlenir (7,11,15).

Serebral patolojilerde, metabolik hastalıklarda, bilinci kapalı olan hastalarda, epilepsi tedavisi (karbamazepin ile) görenlerde ve ileri yaşta alfa ritmi yavaşlar (13), hipertiroidi hastalarında ve matür bebeklerde ise artar (12).

B. Beta Aktivitesi

Ondört, seksen Hz arası frekansa sahip aktivite olup normal erişkin ve çocuk EEG'lerinde yaygın olarak gözlenmektedir (5,7,8,11-13,15). Hızlı alfa aktivitesi olarak da bilinir (12). Genlikleri 30 μ V'un altında, genellikle 10-20 μ V arasındadır (11,19). 25 μ V'luk beta aktivitesi klinik olarak anormal kabul edilir (13). Belirgin olarak frontal bölgede gözlenirler (13,15,19).

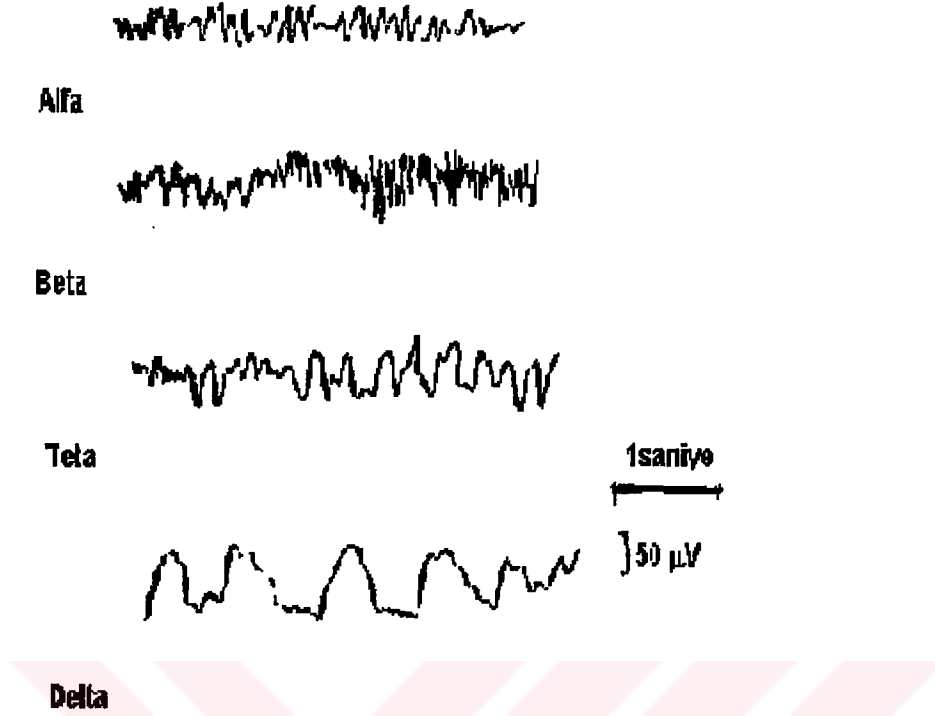
Beta aktivitesi, infant ve prematüre bebeklerin EEG'lerinde baskınken, genç çocukların EEG'lerinde gözlenen bir dalgadır.

C. Teta Aktivitesi

Frekansları 3-7 Hz arasındadır (5,7,8,11-13,15). Genlikleri 5-100 μ V arasında değişmektedir (12). Bu dalgalar normal bireylerde; rüyalı uykuda, orta derinlikte anestezi durum gibi beynin aktivitesinin düşük olduğu durumlarda ve birey stres altındayken gözlenmektedir (7,15).

D. Delta Aktivitesi

Dört Hz'den daha düşük frekanslı dalgalar (5,8,11-13,15). Derin uykuda, çocukluk çağında ve ciddi organik beyin hastalıklarında ortaya çıkar (5). Düzenli delta aktivitesine, çoğunlukla metabolik bozukluk gösteren hastalarda rastlanır. Bunun en sık görülen örneği hiperventilasyon reaksiyonudur. İstirahat halinde delta aktivitesinin gözlenmesi durumunda epilepsiden bahsedilebilir. Düzensiz delta aktivitesi, genellikle o bölgede destrüktif bir lezyonun varlığını düşündürülebilir (19).



Şekil 2.1.2. Normal elektroensefalografik dalgaların değişik tipleri.

(Kaynak 18'den alınmıştır)

2.1.5. UYARILMA POTANSİYELLERİ (UP)

EEG'si ölçülen bir kimseye veya deney hayvanına fiziksel bir uyarın (işitsel, elektriksel ve ışık) uygulandığında, spontan aktivitede yaklaşık bir saniye süreli değişiklikler meydana gelir (7). Genellikle spontan aktivitenin genliği büyür ve değişik titreşimler gösterdikten sonra başlangıç durumuna geri döner. Bu şekilde; ses, ışık, elektrik vb bir uyarandan sonra, beynin spontan elektriksel aktivitesinde, ortaya çıkan değişiklikler UP (evoked potential=EP), olarak isimlendirilir (20).

UP'lerin genlikleri çok küçük olup, mikrovolt düzeyindedir. Bu küçük genlikli yanıtlar, yaklaşık 10 kat daha büyük genlikli olarak süregiden EEG dalgaları arasında kaybolurlar. UP'lerin analizi için, bu aktivitenin uyarın ile ilgili olmayan daha büyük genlikli EEG aktivitesi içinden çıkarılması gerekir. Dawson (21) 1950'li yıllarda uyarın ile zamansal olarak kilitli, belirli sayıdaki yanıtları fotografik olarak superpoze ederek bu problemi çözmeye çalışmıştır. Sayısal bilgisayarların gelişmesi ile tekrarlayan uyarınlara karşılık elde edilen EEG dilimlerinin sayısal

örnekleme ve bu verilerin uyarı anı ile kilitli olarak ortalamalarının alınması mümkün olmuştur (22). Böylece; beyinde uyarılan elektriksel yanıt, uyarı sonrası sabit bir gecikme süresi ile oluştuğu için üst üste binerek ortalama yanıtta belirginleşirken, arka plandaki olaydan bağımsız spontan EEG'ye ait dalga bileşenleri rastlantısal bir nitelik taşıdığından birbirleriyle iç içe girilerek ortalama yanıtta silinirler (16,23).

UP'lerin kaydı; EEG'nin duysal uyarılar serisinde kaydedilmesi, bilgisayar yardımıyla uyarı öncesi ve sonrası EEG dilimlerinin sayısal olarak örnekleme ve istenmeyen dalgaları dışta bırakıp, uygun dalga aralıklarında örnekleme verilerin uyarı anı ile kilitli olarak alınması prensibine dayanmaktadır (23,24).

En çok kabul gören modele göre UP'ler uyarı anı ile kilitli olarak aktif hale gelen nöral yapıların oluşturduğu sinyallerdir. Bu sinyal spontan EEG'ye eklenir. Diğer bir görüşe göre UP süre giden aktivitenin belirli bir bölümünün reorganizasyonundan kaynaklanır (16,25).

UP'lerin genlik ve latansları verilen uyarının fiziksel karakterine bağlıdır (26). UP'lerin latanslarına göre sınıflandırılması oldukça sık kullanılır. Latans uyarıdan sonra oluşan negatif ve pozitif piklere kadar geçen süredir (27). Buna göre uyarıdan 70 ms sonra ve daha geç oluşan cevaplar uzun latanslı, 10-70 ms arasındaki cevaplar orta latanslı, 10 ms ve daha erken oluşan cevaplar kısa latanslı cevaplar olarak sınıflandırılır veya uzun latanslı cevaplar geç bileşenler, kısa latanslı cevaplar erken bileşenler olarak tanımlanırlar (26).

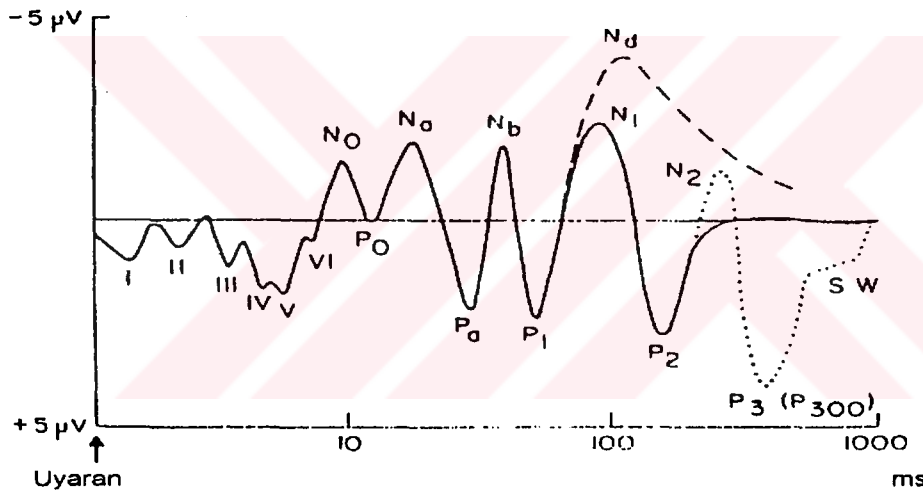
Klinik çalışmalarda, kısa latanslı BAEPs, somatosensoriyel uyarılma potansiyelleri (SEP) ve VEP sık kullanılan UP'lerdir (26).

UP, ekzojen ve endojen bileşenlerden oluşur. Ekzojen bileşenler, beynin uyarana zorunlu yanıtları olup, öncelikle uyarının fiziksel özelliklerinden etkilenirler (26). BAEP, SEP ve VEP ekzojen bileşenleri baskın olan UP'lerdir. Bu potansiyeller kişinin dikkatinden bağımsızdır, kişi uykuda veya anestezi altında iken de alınabilirler ve bu bileşenlere karşı habituasyon gelişmez (23).

Endojen bileşenler ise daha çok bilişsel fonksiyonlar (tahmin etme, ayırt etme karar verme, bellekte tutma, dikkat etme vs.)'a cevap olarak ortaya çıkar ve

kişinin selektif olarak uyarana dikkat etmesini gerektirirler (28,29,30). Endojen ya da OLP'ler, duysal, bilişsel ya da motor bir faaliyete ait bir bilginin merkezi sinir sistemi tarafından işlenmesiyle, spontan EEG'de ortaya çıkan zamanla sınırlı potansiyel değişiklikleri olarak tanımlanabilir. Bu değişiklikler ortalama tekniği ile temel EEG dalgalarından ayrıştırılmış bir dizi negatif ve pozitif dalgalardan oluşur. OLP'lerin genliği; spontan EEG dalgalarınınkine göre çok küçük olup 2 ile 20 μV arasında değişmektedir (31,32).

Erken bileşenler genel olarak ekzojen, daha geç bileşenler (>100ms) ise endojen olarak kabul edilir (33). Ancak bileşenler arasındaki endojen ve ekzojen ayrımı kesin değildir. Endojen kabul edilen bileşenler kısmen ekzojen, ekzojen olarak kabul edilen bileşenler ise kısmen endojen özellik gösterirler (28,34).



Şekil 2.1.3 İdeal bir işitsel uyarılma potansiyeli dalgası. Sürekli çizgiler ekzojen, kesikli çizgiler endojen bileşenleri göstermektedir.

(Kaynak 30'dan alınmıştır)

2.1.5.1. UYARILMA POTANSİYELLERİ VE OLAY İLİŞKİLİ POTANSİYELLER İÇİN UYARAN MODALİTESİ VE UYARAN MODELLERİ

A. Uyarı Modalitesi ve Parametrelerinin Seçimi: Başarılı bir elektrofizyolojik kayıt için uygun uyarı modalitesi ve uyarı parametrelerinin seçimi oldukça önemlidir. Modalite; farklı duysal reseptörler tarafından algılanan farklı uyaran tiplerininin (ses, ışık, elektrik vb) belirli dizilerini ve parametre; bu modalitedeki uyarının fiziksel karakteristiklerini ifade eder (35)

a. Uyarı Süresi (Duration): Uyarının reseptör üzerinde kalacağı süredir. Çok kısa ve ani uyarı süresi kısa latanslı UP yanıtlarını, uzun uyarı süresi ve tedrici yükselme/düşme zamanı olan uyarılar ise uzun latanslı UP yanıtlarını oluşturmak için daha yararlıdır.

b. Yükselme/Düşme Zamanı: İşitsel uyarı (tone, burst) için çok önemlidir. Genellikle bir sikluluk plato dönemi için uyarının yükselme ve düşme zamanları ikiye siklus olacak şekilde ayarlanır.

c. Polarite: Özellikle BAEP yanıtlarının kaydında klik uyarı kullanıldığı zaman, uyarının polaritesinin alternatif olarak değiştirilmesi, uyarı artefaktının oluşturduğu etkilemeleri azaltır.

d. Uyarı Hızı: Birim zamanda kaç uyarı verileceğini tanımlar. Kısa latanslı, hızlı UP yanıtları yüksek uyarı hızları ile, yavaş UP yanıtları ise düşük uyarı hızları ile daha iyi kayıtlanabilirler.

e. Uyarı İntervali: İki uyarı arasında geçen süredir. Bu dönem kayıtlanan aktivitenin tam olarak gözlenebilmesine yetecek kadar uzun olmalıdır.

f. Uyarı Şiddeti: Özellikle klinik çalışmalarda ve kısa latanslı yanıtlar için nispeten yüksek şiddetli uyarılar (80-90 dB) tercih edilir. Uzun latanslı UP yanıtları için ise daha düşük şiddette (60-70 dB) uyarılar tercih edilmelidir.

g. Toplam Uyarı Sayısı veya Süpürüm "Sweep" Sayısı: Tüm UP veya OLP kayıtlarında her uyarı için EEG sinyallerinin örneklendiği bir dönem vardır ve bu dönem, süpürüm veya "sweep" olarak bilinir. Analiz sırasında bu süpürümler,

uyarı verilme anına göre ortalanır. Kısa latanslı, hızlı aktivitelerin gözlenmesi oldukça fazla süpürümün (1000 veya daha fazla) ortalanmasını gerektirirken, uzun latanslı yavaş aktivitelerin kaydı için daha az sayıda (örneğin 20) süpürümün incelenmesi yeterli olur. Bu nedenle, BAEPs kayıtlanırken en az 1000, P300 dalgası kayıtlanırken 20-30 civarında uyarı kullanılmalıdır.

B. Uyarım Modelleri

Uyarım modelleri iki grupta toplanabilir.

a. Tek Uyarım Modelleri: Bu model basitçe, uygun modalitedeki bir uyarının kısa zaman aralıkları ile tekrarlanması şeklindedir.

b. Farklı Uyarı Tipleri İle Oluşturulan Modeller: Bu uyarı modelleri, uyarım işlemi sırasında deneğe görev verilmesi şeklinde uygulanırlar. Yapılmak istenen, verilen görev ile deneğe "hedef" (target) haline getirilen uyarana karşı oluşan yanıtlar ile, görev verilmeyen dolayısıyla denek için "standart" olan uyarılara karşı oluşan yanıtları karşılaştırmaktır. Böyle bir karşılaştırma standart uyarana verilen yanıtta oluşmayan, hedef uyarana verilen yanıtta oluşan ve "olay ilişkili potansiyel" ya da "endojen potansiyel" olarak tanımlanan bileşeni ortaya çıkarır. Bu amaçla kullanılan belli başlı modeller şunlardır:

I. "ODDBALL" Uyarım Modeli: Bu modelde sık tekrarlanan bir uyarım dizisi içinde nadiren gelen bir başka uyarım sunulur ve denekten nadir uyarımı duyduğunda bir iş yapması istenir. Böyle bir model, hedef uyarım duyulduktan yaklaşık 300 ms sonra, yavaş bir pozitif dalga oluşmasına yol açar ve bu dalga P300 veya P3 olarak adlandırılır. Hedef uyarım, standart uyarım dizisi içinde düzenli aralarla (örneğin, her beşinci uyarım hedef uyarım olacak şekilde) verilebileceği gibi, rastlantısal olarak da sunulabilir.

II. Atlanan Uyarı (Omitted) Modeli: Bu model temel olarak, oddball modeline çok benzer. Tek fark hedef uyarımın verilmesi gereken yerde verilmeyip, "atlanmasıdır". Eğer deneğin görevi bu atlamaları saymak veya atlama olduğunda butona basmak olursa, P300 dalgası elde edilir

III. Uyumsuzluk Negativitesi (Mismatch Negativity): Bu modelde standart uyarının frekans veya şiddet gibi bazı fiziksel özellikleri değiştirilerek bir "sapmış" (deviant) uyarı verilir.

IV. Beklentisel Negatif Değişim (Contingent Negative Variation) Modeli: Bu model, belirli zaman aralığı ile verilen iki ardışık uyarının uygulanması ile oluşturulur ve bu model negatif yavaş bir dalganın oluşmasını sağlar. Bu uyarılardan ilki koşullandırıcı, hazırlayıcı (conditional, annonceur, warning) ikincisi yaptırıcı, buyruksaldır (imperative).

V. Sözel Olaya İlişkin Potansiyel Metodu: Bu modelde, bir sözcük dizisi deneğe yavaşça okunur ve sözcük dizisi, dizinin anlamına uymayan kelime ile bitirilir. Belirli bir sözcük kümesine uymayan kelimeler, tepe latansı 400 ms etrafında olan negatif bir dalga oluştururlar. Bu negativiteyi, ortalama 550-650 ms latanslı yavaş bir pozitif dalga izler. Son kelime tümcenin anlamsal akışına uygun olmadığı zaman N400 oluşurken, tümcenin sonuna gelen ve anlamsal uyum gösteren kelimeler P300'e benzer pozitif bir komponent oluştururlar.

2.1.5.2. GÖRSEL UYARILMA POTANSİYELİ (VEP)

VEP, görsel uyarı verilerek oluşturulan elektriksel potansiyeldir. VEP'in görme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanımı oldukça önemlidir (36). Görsel uyarı olarak; tekrarlanan flaş, koyu ve açık karelerden oluşan satranç tahtası veya parlak bir zemin üzerinde oluşan ve kaybolan şekiller kullanılır (36).

VEP'te gözlenen dalga formları, negatif, pozitif olmalarına ve latanslarına göre belirlenir. Pozitif dalgalar, pik latanslarının gösterdiği milisaniyedeki rakamlara göre (P60 ve P100) P harfi ile gösterilir, yine negatif dalgalar pik latanslarının gösterdiği rakamlar takip edilerek, N harfi ile gösterilir (N75 ve N145). Bu dalga formlarından en dominant olanı P100 komponentidir. Görsel uyarıların tipi, oluşan cevapların şekline etki eder (36).

2.1.5.3. SOMATOSENSÖRİYAL UYARILMA POTANSİYELLERİ (SEP)

SEP'ler; periferel duyusal sinirlerin fizyolojik mekanizmalarla (dokunma ve gerilme) veya elektriksel olarak uyarılmasını takiben medulla spinalis ve kafa derisi üzerinden kayıt edilirler (37).

SEP'ler sinir sisteminde lokalizasyonu tahmin edilen lezyonların belirlenmesinde yardımcıdır. Böylece klinik bulgu vermeyen anormalliklerin ortaya çıkarılmasını sağlar. Duyusal yollardaki fokal lezyonlar (tümör, servikal spondilozis gibi), demyelinizan hastalıklar (multiple sklerozis (MS)) ve E vitamini eksikliği gibi durumlarda SEP'te anormallikler gözlenir (37).

2.1.5.4. İŞİTSEL UYARILMA POTANSİYELLERİ (AEP)

AEP'ler işitme sisteminde yer alan hücrelerin uyarılması ile oluşurlar. Bazı erken AEP'ler kohleadan kaynaklanmakla beraber, geç cevaplar korteksten kaynaklanabilir. Ayrıca işitme sisteminin farklı düzeylerindeki birçok bölge (kohlea, işitme siniri, beyin sapı ve korteks gibi), bu potansiyellerin kaynağı olabilir (38).

İŞİTSEL UYARILMA POTANSİYELLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

AEP'ler cevapların latanslarına göre hızlı latanslı, orta latanslı ve yavaş (uzun) latanslı potansiyeller olarak sınıflandırılırlar. Hızlı AEP'ler, beyin sapı orjinli, geç AEP'ler ise kortikal orjinlidirler (38).

Hızlı cevaplar, yaklaşık 10 ms'lik bir latansa sahiptirler, genlikleri $1\mu\text{V}$ 'dan azdır.

Yavaş cevaplar, yaklaşık 50 ms ile 300 ms arasındaki pik latansına sahiptirler (27). Genlikleri vertekste maksimum (1-50 μV) olduğu için bunlara verteks potansiyelleri denir. N1, P2, N2, P3 cevabına karşılık gelirler (38,39). N1, P2, N2 komponentleri sık gelen uyarana karşı, P300 cevabı ise seyrek gelen uyarana karşı oluşur. N1, P2, N2 komponentleri sinir sisteminin uyarana verdiği zorunlu bir cevaptır ve büyük oranda kişinin dikkat ve uyanıklık düzeyinden bağımsızdır (39). P300 cevabının ortaya çıkabilmesi için kişinin hedef olan uyarana

hedef olmayan uyarandan ayırması gerekir. Kişinin dikkat ve uyanıklık durumu ile ilişkilidir (26).

AEP'ler ekzojen ve endojen olarak da sınıflandırılırlar. Ekzojen veya stimulus ilişkili potansiyeller, uyarının fiziksel karakteri tarafından belirlenir, kişinin uyarana olan dikkatinden veya ilgisinden bağımsızdırlar. Buna karşın endojen veya olay ilişkili potansiyeller, kişinin dikkat düzeyinden, özel uyarandan ve kişinin motor cevabından etkilenirler (26,38,40).

2.1.5.4.1. Beyin Sapı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri (BAEP)

İnsanlarda subkortikal işitme yollarının farklı birçok seviyesinden bir kayıt alınır, işitsel uyarandan sonraki ilk 10 ms içinde işitme yollarının, orta beyin, pontin, pontomedüller ve periferal yollarına karşılık gelen bir seri dalga izlenir (41). Periferal yolların (kohleadan, işitme sinirine) elektriksel aktivasyonu kohleogramı oluşturur, beyin sapı ile ilişkili yapıların (işitme siniri, kohlear nükleus, lateral lemniskus, inferior kollikulus) elektriksel aktiviteleri BAEP olarak bilinir. BAEP'ler için en uygun uyarın, işitme eşliğinin üzerinde bir şiddete sahip olan klik şeklindeki uyarandır (38,41). BAEP'ler işitme kaybının belirlenmesinde ve işitme eşliğinin değerlendirilmesinde yardımcıdır (38).

2.1.5.4.2. Orta Latanslı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri (MLR)

Orta latanslı cevaplarda vertekste kaydedilen üç belirli pik vardır; Na, Pa, Nb. Na 15 ms'de, Pa 25-30 ms arasında ve Nb 40 ms'de gözlenir. MLR, frontosentral bölgede en büyük genliğe sahiptir. Temporal bölge üzerinde de simetrik dağılım gösterir. Kaynakları tam olarak bilinmemekle birlikte, duyuşal korteks ve asosiasyon alanlarından nöronal aktivite sonucu oluştuğu düşünölmektedir (42). MLR için major klinik endikasyon, işitme eşliğinin belirlenmesidir (38).

2.1.5.4.3. Uzun Latanslı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri

Uzun latanslı AEP'ler, endojen komponent olarak da bilinir (40). Verteksde genlikleri maksimumdur (39,43). Klinikteki esas kullanım alanları işitme eşiğinin değerlendirilmesidir. İşitsel uyarandan sonraki 50 ile 300 ms arasında gözlenir (38). P1, N1, P2, N2, P3 dalgalarına sahiptir. Uyarıdan sonraki 90 ms'deki negatif pik N1, 170 ms'deki pozitif pik P2, 250 ms'deki negatif pik ise N2, 50 ms'den erken gözlenen pozitif pik P1'dir (43). Endojen komponentlerden en önemlisi P300'dür.

Uzun latanslı AEP'ler, uyarılar arası süre 1 s veya 2 s tutularak ve ortalama 50-200 arası uyaran kullanılarak kolaylıkla kaydedilirler (38). Genlik ölçümleri genellikle N1-P2 veya P2-N2 pikleri arası ölçülerek yapılır (43). Uyarılar arası süre ve uyarının şiddeti arttıkça genlikleri artar. Uyarının şiddetinin azalması ile latansları uzar (38).

Bilişsel işlevlerle çok yakından ilişkili olduğu anlaşılan P300 bileşeni ilk kez 1965'de Sutton ve ark. (44) tarafından gözlenip tanımlanmıştır. Günümüzde de bilişsel fonksiyonlarla ilgilenen fizyolog, nörolog ve psikiyatristlerin en çok ilgisini çeken ve üzerinde en çok çalışılan potansiyeldir (45,46). Çeşitli alanlarda uygulamalı araştırmalarda ve hatta rutin klinik muayenelerde kullanılmasına rağmen P300'ün fonksiyonel önemi ve nöronal orjini henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (47).

Standart uyarılarla elde edilen uyarılma potansiyeli yanıtlarında gözlenmeyen P300 dalgası; oddball paradigmasında nadir gelen uyarılara karşı oluşan oddball yanıtlarında yada omitted stimulus paradigmasındaki verilmeyen uyarılara karşı elde edilen "omitted stimulus potential" (OSP) yanıtlarında ortaya çıkar (31,32,48,49,50). P300 tek bir dalga olmayıp, farklı deneysel paradigmlar ile oluşan farklı alt bileşenlerden meydana gelmiş kompleks bir yapı gösterir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından 280 ile 700 ms arasında ortaya çıkan pozitif defleksiyonlar, daha geniş ifadeyle "geç pozitif kompleks" (Late positive complex=LPC) olarak da adlandırılmıştır (32,48,51,52,53,54).

P300 dalgasının çift pik içermesi, ilk kez Squirez ve ark. (55) tarafından 1975'de tanımlanmıştır ve %20-30 kişide görülür. P3a adı verilen ilk pik genellikle N2b bileşeni ile birlikte bir kompleks olarak görülür. Uyarının fiziksel özelliklerindeki değişiklikler ile ilişkili olan P3a bileşeninin pasif dikkati gösterdiği

düşünülmektedir (32,55,56). P3b olarak adlandırılan ikinci pik ise ödev zorluğu, dikkat ve bellekteki bilgilerin güncelleştirilmesi gibi işlevlerle ilgilidir (52,57).

P300 bileşeni en büyük genlikli olarak orta hat sentro-pariyetal bölgelerden (Fz, Cz, Pz) elde edilir ve orta hatta önden (Fz) arkaya (Pz) doğru gidildikçe P300 genliğinde artma gözlenir (28,31,32,48,56,58,59). Klinikte daha güvenilir değerler elde etmek için P300 ölçümleri çoğunlukla Pz bölgesinde yapılır. Latans değerleri ise elektrot bölgeleri arasında daha değişmez olduğu için P300 latans ölçümleri bütün elektrot bölgelerinde yapılabilir (56). Uyarının değerlendirilme süresini yansıtan P300 latansı yaş ile doğru, kişinin dikkati ile ters orantılı olarak değişir. P300 genliği ise uyarının sıklığı ile ters, ödevin zorluğu ile doğru orantı göstermektedir (32,39,51,60-62).

P300 bileşeninin ortaya çıkmasında etkin olan nöronal aktivitenin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, kortikal ve subkortikal seviyedeki bazı yapıların P300'ün oluşumunda etkin olabileceğini gösteren bazı bilgiler bulunmaktadır (32). İnsanlarda ve hayvan modellerinde derin elektrotlar ile yapılan çalışmalar; P300'ün limbik sistemden, özellikle de hafıza ile yakından ilişkili bir yapı olan hipokampal formasyondan kaynaklanabileceğini göstermiştir (63,64).

P300 aktivitesinin üniter bir olayı mı, yoksa birkaç farklı olayın sumasyonunu mu yansıttığı hala tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda elde edilen bilgiler, P300'ün birden çok nöronal yapıdan kaynaklanan bir sumasyon olduğu yönündedir (47,65-67).

P300 dalgasının odaklanmış dikkat, karar verme, şaşırma ve sinyal arama gibi beynin çok çeşitli mekanizmalarını yansıttığı düşünülmektedir (23,39,45,49,68,69). Donchin ve Coles tarafından 1988'de ileri sürülen ve günümüzde de en çok kabul gören "Bağlam güncelleme" (Context updating) modeline göre P300, mevcut yaşantıya ait bilginin gelecekteki olaylara hazırlanmak üzere bellek süreçlerinde depolanması ve bağlamın güncellenmesi işlevini yansıtmaktadır

(52). Yüksek mental performansta P300 genliğinin daha büyük bulunması (32,53) kökenini Sokolov'un Orientasyon Yanıtından (OR) alan bu teoriyi desteklemektedir (31).

Bilişsel fonksiyonları etkileyen pek çok hastalıkta P300'ün genlik ve latansında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Örneğin; demans, kafa travması, mental retardasyon ve kronik alkolizmde latansda uzama; şizofreni, kronik alkolizm ve depresyonda genlikte azalma olmaktadır (32,53,70). P300'ün latans ve genlik değerlerindeki anormallikler, hastalıklar için patognomonik olmamakla birlikte, hastalıkların ayırıcı tanısında faydalı olurlar. Ayrıca P300 latansındaki değişiklikler, hastalığın ilerlemesi ya da remisyonunun hassas bir göstergesi olabilirler. P300 latans ve genlik değişiklikleri, çocuklardaki gelişim bozukluklarının da tanısında ve takibinde kullanılan objektif bulgulardandır .



TABLO 2.1.1 : UYARILMA POTANSİYELLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

UYARILMA POTANSİYELLERİ		DALGALAR *		ORJİNLER	KULLANIM ALANLARI	
		Pozitif dalgalar	Negatif dalgalar			
GÖRSEL		P(60 - 100)	N(75 - 145)	Görme yolları	Görme fonksiyonlarını değerlendirme	
SOMATOSENSÖRİYEL		P9 P11 P13 P14		-Aksilladaki periferik sinir -Servikal dorsal kolon -Kuneat nukleus -Lemniskus medialis	Sinir sisteminde lokalizasyonu tahmin edilen lezyonları belirleme	
İŞİTSEL	Beyin sapı	I, II, III, IV, IV		İşitme yolları, orta beyin, pontomedüller ve periferik yollar	İşitme kaybının türünü belirleme ve işitme eşiğini değerlendirme	
	Orta latanslı	Po (12), Pa (25-30)	Na (15) Nb (40)	Vertekste, frontosentral bölgede en belirgin	İşitme eşiğini belirleme	
	Uzun latanslı	Ekzojen	P1 (50) P2 (170)	N1 (90) N2 (250)	Vertekste	İşitme eşiğini değerlendirme
		Endojen	P3a (200-300) P3b (300-800)		Frontosentral Sentral ve pariyetal	Pasif dikkati değerlendirme Odaklanmış dikkatle, bilişsel çaba gerektiren ve belleği güncelleştirme

* Dalgayı tanımlamak için kullanılan ifadeye yer alan veya parantez içinde verilen sayılar milisaniye olarak dalganın latansını belirtmektedir.

2.1.5.5. OLAY İLİŞKİLİ UYARILMA POTANSİYELLERİNİN (OİP)

KLİNİK UYGULAMASI

Günümüzde UP'leri tanı, tedavi ve takip amacıyla pek çok klinik ve cerrahi hastalıkta uygulama alanı bulmuştur (45,47). Özellikle klinik belirti ve semptomlar kuşkulu iken veya hasta koopere olmaz iken, sinir sistemi anormalliklerini gösteren objektif bir bulgu olurlar. Ayrıca "sessiz" ya da "subklinik" lezyonları gösterebilmeleri nedeniyle, klinik fonksiyonların normal olduğu durumlarda da traktuslardaki elektriksel anormalliklerin tespit edilmesinde faydalıdırlar. Bir lezyonun anatomik düzeyinin saptanmasında, bazen de bir lezyonun patolojik tanısı hakkında yorum yapılmasında (MS gibi) yararlı olabilirler. Spesifik duysal iletimi göstermelerinin yanı sıra çevre yapılarıdaki nörolojik işlevin de genel bir göstergesi olan UP'ler, nöronal hasar yaratma riski olan nöroşirürjik, ortopedik ve vasküler ameliyatların monitörlenmesinde de kullanılırlar (71).

2.1.6. UYARILMA POTANSİYELLERİNİN BELİRLENMESİNİN

MATEMATİKSEL YÖNTEMİ

2.1.6.1. ORTALAMA UYARILMA POTANSİYELLERİ (OUP)

Beynin spontan aktivitesi yanında UP'lerin genlikleri 50 kez küçük olduğu için esas şekilleri ortaya çıkmamaktadır. UP'leri doğal fondan ayırmak için UP'lerin ortalamaları alınmaktadır (7).

Ungan (6) 1979' da, Dawson' un 1954 yılında ilk kez bilgisayarları kullanarak gerçekleştirdiği klasik ortalama yönteminde, ardı ardına ölçülen UP'lerini, ölçüm sırasında üst üste ekleyerek bunların zamansal ortalamalarını kayıt anında aldığını bildirmiştir.

Klasik ortalama işlemi, ölçüm sırasında yapıldığından artefaktlı kayıtlar ya da istenmeyen bir beyin haline geçiş sırasında kaydedilen birkaç UP ortalama sonunda bulunacak OUP'ni değiştirebilir ve bu durumun gözlenmesi halinde geri dönüş yoktur (6). Bu gibi olumsuzluklarla karşılaşmamak için Başar ve arkadaşları (72), ilk kez seçmeli ortalama yöntemini kullanmışlardır. Bu yöntemde ardı ardına

ölçülen UP' ler deney sırasında üst üste eklenmeyerek bir bilgisayarın disk belleğinde ayrı ayrı kaydedilerek saklanmış, yeterli sayıda UP kaydı yapıldıktan sonra, yalnızca istenen beyin halinde ve artefaktsız olarak ölçülen UP' lerin ortalaması alınmıştır.



2.2. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)

Derinin yapısı ve fonksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkar.

2.2.1. DERİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Deri, yüzeyden içe doğru epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarından meydana gelmiştir. Epidermis ve ekleri ektodermden, dermis ve hipodermis mezodermden gelişir (73-75).

2.2.1.1. Epidermis: Epidermal hücreler ve melanosit denen pigmenter hücrelerden meydana gelmiştir. Epidermal hücreler epidermis içinde 4 tabaka oluştururlar (stratum korneum, st. granulosum, st. malpighii, st. germinativum). El ayası ve ayak tabanı içerisinde, ek olarak, keratinizasyonda rol oynayan ve eleidin içeren stratum lusidum tabakası da bulunur. (74).

2.2.1.2. Dermis ve Hipodermis: Derinin kan ve lenf damarları, sinir lifleri, bağı dokusu hücreleri ve lifleri, epidermal ekler olan kıl follikülleri, yağ ve ter bezleri bu tabakada yer alır (73,75).

Deri myelinli ve myelinsiz sinirlerden zengin bir organdır. Myelinli olanlar; Meisner (temas duyusu), Krause (soğuk duyusu), Ruffini (sıcak duyusu) ve Paccini cisimcikleri (deği ve basınç duyusu) ve serbest sinir uçları (ağrı duyusu) şeklinde sonlanarak duyuşal fonksiyon yaparlar. Otonom sinir sistemi ile ilişkili myelinsiz sinir lifleri ise vasküler, sekretuar ve muskuler aktivitede rol oynar (76,77).

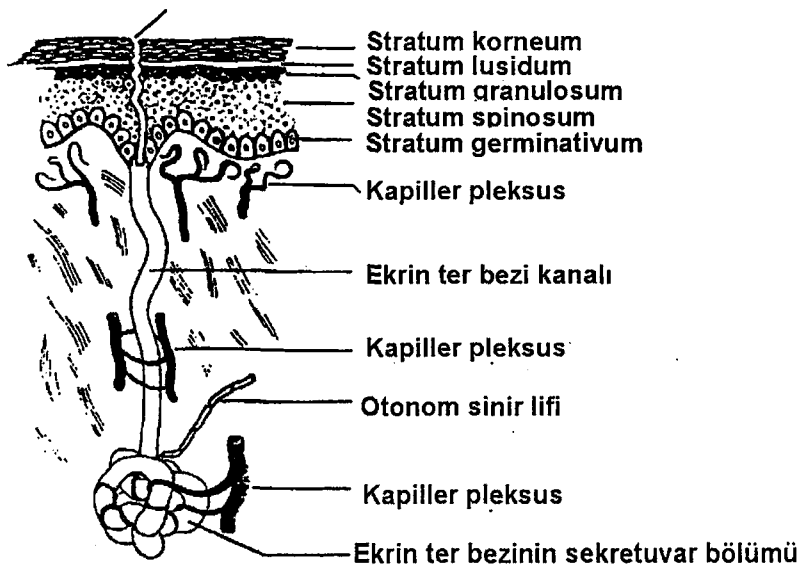
2.2.1.3. Ter Bezleri (Glandula Sudorifera): Schiefferdecker tarafından lokalizasyon ve fonksiyon bakımından iki gruba ayrılmıştır (78).

a. Apokrin Bezler: Anogenital bölge, kasıklar, koltuk altı ve meme başında bulunurlar, düşük salgılama kapasitesine sahiptirler. Sinirsel uyarımı olmayan apokrin bezlerin salgılarınının pH'sı asitten alkaliye kadar değişir (78,79).

b. Ekrin Bezler: Palmar ve plantar bölgeler, alın ve göğüste bol olmak üzere bütün vücutta yaygın olarak bulunurlar (78). Ekrin ter bezleri, basit tübüler

bezlerdir. Salgı yapıcı kısmı dermis ve hipodermisde yer alır. Ter, kıvrımlı bir kanal vasıtasıyla deri yüzeyine açılır. Salgılaşma sırasında hücre morfolojisinde bir değişim olmaz (80). Bu bezler yüksek salgılaşma kapasitesine sahiptirler (81). Ekrin ter bezlerinin anatomik olarak sempatik sinir sistemine ait olan fakat postgangliyonik ucundan asetilkolin salgılayan sinir lifleri ile innerve edildikleri ilk defa 1934 yılında gösterilmiştir (73). Çoğu araştırmacı ekrin ter bezlerinin yalnızca sempatik sinir lifleri aldığını belirtmiştir (78,82-85). İnsan ekrin ter bezleri, asetilkolin ve kolinerjik maddelere çok duyarlıdır. Kolinerjik maddelerin ekrin sudorik etkisi atropin ile ortadan kaldırılır (78,86,87). Atropin ekrin ter bezlerinde sekresyonu bloke ederek deri direncini yükseltir (83,86,88). Deri direnci cevabı (SRR) ve deri potansiyeli cevabı (SPR)'ni ortadan kaldırır (83).

Ekrin ter bezlerinin en önemli fonksiyonu termoregulasyondaki rolüdür. Ancak terleme, vücut sıcaklığının regülasyonunda rol alsın bile palmar ve plantar bölgelerdeki terlemenin yüksek sıcaklıklarda gerçekleştiği ve bu bölgelerdeki ter bezi aktivitesinin daha çok emosyonel kökenli olduğu ifade edilmektedir (79,81). Palmar ve plantar bezlerin daha çok yakalama fonksiyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Ekrin ter bezlerinin fizik ve termal uyarılara cevabı bölgesel farklılık gösterir. El ve ayak ekrin ter bezlerinin termal uyarılara cevap eşiği daha yüksektir (78). EDA araştırmalarında palmar ve plantar bölgeler kullanılmaktadır (89-91)



Şekil 2.2.1. EDA ile ilgili epidermal yapılar ve bir ekrin ter bezini gösteren palmar derinin şematik yapısı.

2.2.2. DERİ FİZYOLOJİSİ

Bütün hayvanlarda deri koruyucu bir organdır. İnsanlarda derinin başlıca fizyolojik fonksiyonları; a. duyu fonksiyonu, b. koruyucu fonksiyonu, c. detoksifikasyon fonksiyonu, d. depo fonksiyonu, e. metabolizma fonksiyonu f. absorpsiyon fonksiyonu, g. Terleme ve vücut ısısının düzenlenmesi şeklinde sıralanabilir (73-75)

Bu fonksiyonlardan 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 şiddetle uyarıldığı zaman sekresyon hızlanır ve salgı kanalından hızla geçtiği için geri emilen Na^+ , Cl^- ve su miktarı azalır, bu nedenle de toplam salgı miktarı artar(5).

Vücutta ısı 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 ortabeyindeki retiküler formasyonda nöronlar, soğuk reseptörlerinden gelen uyarılarla depolarize olurlar. Başka bir nöron grubu da deri ve derin dokulardaki sıcak ve soğuk duyusunu 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 artırıcı; vücut ısısı yükselince ise, ısı kaybını artırıcı mekanizmaları başlatmak üzere, perifere sempatik lifler ile sinyaller iletilir (5,73).

Emosyonel terlemeye de sempatik sinir sistemine ait lifler aracılık eder (73). Kişinin emosyonel durumunun değişmesi emosyonel terlemeyi etkiler ve bu olay EDA'yı belirleyen en basit temeldir.

2.2.3. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)

2.2.3.1. TANIM VE TARİHÇE

EDA, sadece sempatik sinir sistemi ile uyarılan ekrin ter bezlerinin (sudorifik) ve onunla ilişkili dermal-epidermal dokuların (non-sudorifik) elektriksel aktivitesidir (82) ve deri yüzeyinden; derinin ter bezi konsantrasyonu farklı 2 bölgesi arasındaki potansiyel farkının veya direncin değişikliği şeklinde kaydedilebilir (78,86,87,92,93). Derideki potansiyel veya direnç sabit olmayıp, zaman içinde değişmektedir. Deri potansiyeli ve direnci, ter bezlerinin tonik aktivitesi olup ve deri direnci seviyesi (SRL) ve deri potansiyeli seviyesi (SPL) olarak adlandırılır. Bir subjeye uygulanan otonomik etkili ses, ışık, derin inspirasyon gibi uyarılar 2 bölge arasında var olan potansiyel farkında veya dirençte ani ve geçici değişmeye neden olur (78). Ter bezi aktivitesindeki belirtilen ani değişme; fazik aktivite olarak bilinir ve deri direnci cevabı (SRR), deri potansiyeli cevabı (SPR) olarak adlandırılır. Uyarının belirli aralıklarla tekrarlanması; oluşan cevapların genliklerinin giderek azalmasına ve sonunda kaybolmasına neden olur. Bu fenomen "kanıksama", "alışkanlık" (habituation) olarak bilinir. Ekrin ter bezlerinin dinlenme durumundaki aktivitesi ve bu aktivitede uyarılar ile oluşturulan değişiklikler çeşitli yöntemler ile kaydedilebilir. Kaydedilen bütün parametreler EDA kavramı içinde yer alır. EDA, ter bezlerinin miktarı ve aktivite düzeyi ile direk olarak ilişkilidir ve genellikle beynin uyanıklık düzeyi ve anksiyetenin bir göstergesi olarak yorumlanır (92).

Deri, iletken özellikler gösteren ve yapıları boyunca potansiyel farkının olduğu iyonik membranlar sınıfına dahil edilmiştir. Araştırmacılar deri potansiyeli ve deri direnci ile ilgili iki membranın varlığını ileri sürmüşlerdir. Birincisi SRR ve SPR'ye neden olan ve SRL'den kısmen sorumlu bulunan, ter bezinin sekretuar kısmının membranıdır. Diğerisi ise, SRL'nin kalan kısmından sorumlu olan non-sudorifik yapıların membranıdır. Derinin elektriksel aktivitesi bu membranların

fonksiyonu ile açıklanmaktadır. Deride direnç etkisinin oluşumu, farklı iyonlara seçici geçirgen olan membranlardaki polarizasyonun oluşumu gibi düşünülmüştür. Potansiyel farkı, elektrolit olarak kullanılan katyonların değeriği ile doğru orantılı olarak azalır (83).

Ter bezlerinin aktivitesinin kaydedildiği çalışmalar yaklaşık yüz yıllık geçmişe sahiptir. 1888 yılında Fere'nin orijinal çalışmasından bugüne kadar, ekrin ter bezlerinin aktivitesi Elektriksel Deri Direnci, Galvanik Deri Direnci, Elektrodermal Refleks, Galvanik Deri Refleksi, Orienting Refleksi, Elektrodermal Aktivite gibi adlarla anılmıştır (94). EDA'nın temel mekanizmalarını açıklamaya yönelik 3 farklı teori ileri sürülmüştür. Bunlar muskuler, vaskuler ve sekretuar teorilerdir (86,87).

Muskuler teori,deri altındaki kasların elektriksel aktivitesinde meydana gelen değışiklikleri, EDA'dan sorumlu tutmuştur (78,86,87).

Vasküler teorisinin 1888 yılında Fere tarafından ileri sürüldüğü bildirilmektedir (87).

Sekretuar teorisinin Tarchanoff tarafından ileri sürüldüğü bildirilmektedir (78,86,87). Diğer iki teorisinin geçerliliğini yitirmiş olup sekretuar teori halen kabul gören bir teoridir. Bu teoriyi savunan araştırmacılar, deriye gelen sempatik kolinerjik liflerin elektrodermal cevaba aracılık ettiğini, bu cevabın vasküler değışiklikten tamamen bağımsız olarak, ter bezlerinde oluşan bir cevap sonucu gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir (78,87). Bugün çok iyi bilinmektedir ki , otonom etkiler oluşturan ses, ışık, derin inspirasyon gibi uyarıların uyanık subjelere uygulanması, postgangliyonik ucundan asetilkolin salgılayan sempatik sinir lifleri aracılığı ile ekrin ter bezlerinin aktivitesinde ani ve geçici bir cevaba neden olur (78,88). Çeşitli psişik uyarıların da ekrin ter bezlerinin aktivitesinde değışikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar ekrin ter bezi cevabı oluşturan psişik durumları; artmış dikkat, yükselmiş bilinç, anlayışta ani duraklama, problem çözme, korkma, anksiyete durumları olarak saymaktadır (78,95).

2.2.3.2. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Elektrodermal cevaplar birbiri ile ilişkili 2 temel fenomeni kapsar. Fere tarafından bulunan ilki, deriden bir akım geçirildiği zaman bir uyarının etkisi ile derinin elektriksel direncinin değişmesidir. İkinci fenomen; herhangi bir uyarın etkisinde vücut yüzeyinin iki alanı arasındaki potansiyel farkı değişimidir (86). Ter bezlerinin aktivitesi bahsedilen iki fenomenden birini kaydeden iki farklı yöntem ile ölçülebilir.

A. Ekzosomatik Yöntem

B. Endosomatik Yöntem

A. Ekzosomatik Yöntem: Deriden, üzerine yerleştirilen 2 elektrot vasıtasıyla bir dış kaynaktan oluşturulan akım geçirilir. Bu ölçüm yönteminde yararlanılan temel ilke Ohm kanunudur. Bir iletkenin iki ucu arasına uygulanan potansiyel farkının (V), o iletkenin 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 ($R=1/C$).

Ekzosomatik yöntem, uygulanan akımın özelliğine göre 2 metodu içerir:

1. Sabit akım metodu: İki elektrot arasına uygulanan akım şiddeti sabit tutulur. Akım şiddeti sabit kalacağından potansiyelin değişmesi direncin değişimini yansıtır. Bu yöntem ile direnç ölçülmektedir (78,86,87).

2. Sabit voltaj metodu: Bu yöntemde elektrotlar arasına uygulanan akımın voltajı sabit tutulur. Böylece, akım şiddetinin (I) değişmesi I/R 'nin, yani iletkenliğin (C) değişimini verir. Bu yöntem ile iletkenlik ölçülmektedir (78,86,87).

B. 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 (78).

EDA ile ilgili ilk çalışmalarda sabit akım metodu daha çok tercih edilmiştir (86). Ancak Lykken ve Venables'in (96) 1971 yılındaki çalışmalarında sabit voltaj sisteminin üstünlüklerinden bahsetmeleri ve standart ölçüm yöntemi için öneriler sürmelerinden sonra çalışmaların çoğunda sabit voltaj sistemi kullanılmıştır. Sabit voltaj sisteminin tercih edilme nedenlerinden biri, iletkenliğin direk, direncin ise dolaylı yoldan ter bezi aktivitesini yansıtmasıdır (78,86,96). Aslında, bir uyarı takiben derinin elektriksel direncindeki düşme cevap değil, cevabın sonucudur. Cevap ise ter bezi aktivitesindeki artıştır. Bu yüzden biyolojik olarak en anlamlı ölçüm, ter bezi aktivitesi ile doğru ilişkili olan ölçümdür (86).

Bugün araştırmacıların çoğu 1967 yılında psikofizyolojik araştırma topluluğunun adlandırma komitesi ve Venable ve Martin'in (86,97) önerdiği terminolojiyi kullanmaktadır. Buna göre;

1. Sabit voltaj metodunun kullanıldığı çalışmalarda, uyaransız dönemdeki iletkenlik değerinin Deri İletkenlik Seviyesi (Skin Conductance Level (SCL)), uyararla oluşan iletkenlikteki değişme değerinin Deri İletkenlik Cevabı (Skin Conductance Response (SCR)) olarak adlandırılması,

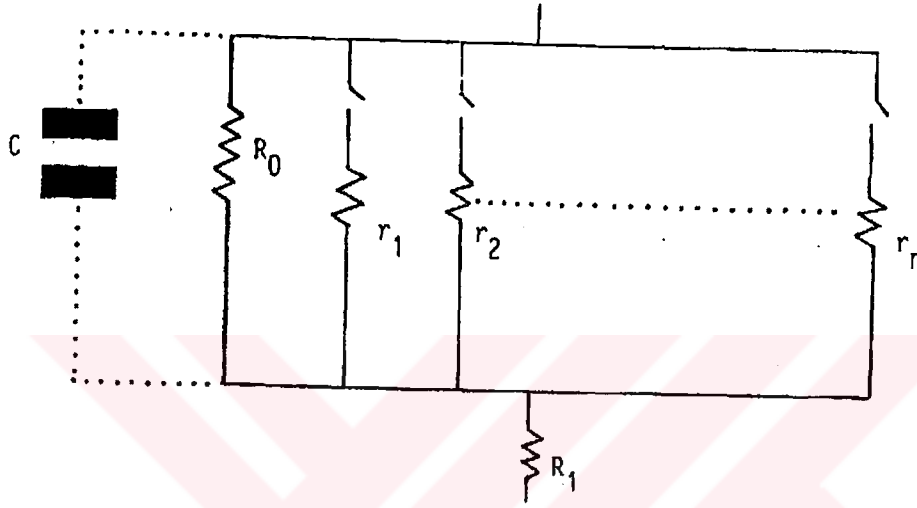
2. Deri potansiyeli ölçümlerinde iletkenlik ölçümlerine benzer şekilde, Deri Potansiyeli Seviyesi (Skin Potential Level (SPL)) ve Deri Potansiyel Cevabı (Skin Potential Response (SPR)) terimlerinin kullanılması,

3. Sabit akım metodunun kullanıldığı çalışmalarda, Deri Direnci Seviyesi (Skin Resistance Level (SRL)) ve Deri Direnci Cevabı (Skin Resistance Response (SRR)) terimlerinin kullanılması, direnç değerlerinin iletkenlik değerlerine çevrilerek SCL, SCR terimleri ile ifade edilmesi önerilmiştir.

Sabit akım metodu ile çalışan araştırmacıların çoğu, direnç değerlerini iletkenlik birimlerine çevirmişler, istatistiksel değerlendirmeler için değerlerin logaritmasını almışlardır (91,92,98,99).

2.2.3.3. DERİNİN ELEKTRİKSEL MODELİ

EDA modellerinde, ter bezlerinin aktivitesi, ter kanallarının doluluğu, korneum tabakasının hidrasyonu ile ilgili dermal yapılar ve membranların etkinliği gibi faktörlere dikkat edilmiştir (100). 1965 yılında Montague ve Colles (87) derinin elektriksel modelini önermişlerdir.



Şekil 2.2.2 Derinin elektriksel modeli

R₀: Kuru derinin direnci, R₁: Vücut içinin direnci

r₁ – r_n : Ter bezlerinin direnci, C: Deri kapasitansı

Bu modele göre ekrin ter bezleri paralel bağlı rezistörler olarak düşünülmüştür. Eğer ter bezleri aktif ise, yani kanallar salgı ürünü olan ter ile dolu ise, devre kapanır. Bu, modelde sudorfik yapılara paralel bağlı non-sudorfik yapılar; rezistör (R₀) olarak gösterilmiştir. R₁ rezistörü vücudun iç direncini simgeler ve çok küçük olduğundan ihmal edilebilir. Direnç, deri içinde bir yalıtkan olarak rol oynayan stratum korneumun fonksiyonudur (78,83,86,87,101).

2.2.3.4. EDA PARAMETRELERİ VE HESAPLANMASI

A. Tonik Parametreler

a. **Deri İletkenliği Seviyesi (SCL), Deri Direnci Seviyesi (SRL), Deri Potansiyeli Seviyesi (SPL):** Ter bezlerinin dinlenme durumundaki aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir (78). SCL veya SRL, çalışmalarda genellikle uyarıdan önceki iletkenlik (veya direnç) değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirilmiştir (101,102).

b. **Uyaranla İlişkisiz Dalgalanma Sıklığı (Nonspesifik Dalgalanma, SCFr):** Bir uyaran olmadan ter bezi aktivitesinin geçici değişmesi olarak tanımlanabilir. SCFr, uyaransız dönemdeki dalgalanmaların sayısı zamana bölünerek bulunmaktadır (102-104).

B. Fazik Parametreler

Ter bezi aktivitesinde otonomik etkili uyaranların oluşturduğu değişikliklerdir. EDA çalışmalarında kullanılan uyaranlar bir dizi halinde uygulanmaktadır. Bir uyarı dizisine karşı oluşan direnç veya iletkenlik değişiminin cevap olarak kabul edilebilmesi için cevabın tanımlanması gerekmektedir. Araştırmacıların çoğu her uyarıyı izleyen 1-5 s arasında oluşan direnç ya da iletkenlikteki en az % 1'lik değişimi cevap olarak kabul etmektedir (103-108).

a. **Deri İletkenliği (Direnci) Cevap Oranı (SCRr, SRRr) :** Bir uyarı dizisinde oluşan cevapların verilen uyarı sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır (89). Cevap oranının, araştırmacının seçtiği bir değerden küçük olduğu durumlar Cevapsızlık, "Responsiveness" olarak tanımlanmaktadır.

b. **Kanıksama Fenomeni:** Uyarı dizisinde, ilk uyarana verilen cevabın genliği, uyarı tekrarlandıkça, genellikle küçülür ve sonunda kaybolur (109). Bu fenomen "habitation" (alışkanlık veya kanıksama) olarak adlandırılmaktadır (109). Alışkanlığın değerlendirilmesinde araştırmacılar değişik yollar izlemişlerdir. En çok kullanılanı 3 cevapsızlık kriteridir. Bu kritere göre bir uyarı dizisine karşı oluşan cevap dizisinde ilk defa meydana gelen artarda 3 cevapsızlık durumunda, ilk

cevapsızlığın uyarı numarası, kanıksama numarası olarak değerlendirilmektedir (104,108). Alışkanlık numarası oluşan doğrunun eğimi veya apsisi kestiği noktadan hesaplanmaktadır (110).

c. Deri İletkenliği (Direnci), Potansiyeli Cevap Genliği (SCRm): Bir uyaran dizisinde oluşan cevapların genlikleri farklı olduğundan cevap genliğinin değerlendirilmesi, daha çok ilk cevap için yapılmaktadır (89). Kısaca, cevabın başlangıç ve pik değerleri arasındaki fark bulunarak hesaplanmaktadır (102,104).

d. Cevapla İlgili Diğer Parametreler: Cevapla ilgili olarak çeşitli zaman değerleri de hesaplanabilmektedir. Cevap latansı, yarı-düzelme zamanı (half recovery time), pike ulaşma zamanı az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (78).

2.2.3.5. EDA'YI ETKİLEYEN FİZYOLOJİK FAKTÖRLER

A. Periferik Faktörler

a. Katekolaminler: Adrenalin ve noradrenalinin intradermal enjeksiyonu lokal terlemeye neden olur. Bu lokal etki atropinle değil fentolamin ile bloke edilir (78). Dolaşımdaki katekolaminler ekrin terlemeyi azaltmaktadır.

b. Antidiüretik Hormon (ADH): ADH ekrin ter bezlerinin kanallarına etki ederek, kanalların suya geçirgenliğini artırır. ADH'nın ter salgısını azaltıcı etkisinin, vazopressör etkisinden çok salgı kanallarında suyun geri emilimini artırıcı etkisine bağlı olduğu bildirilmektedir (78).

c. Aldosteron: Mineralokortikoidler idrar, ter ve tükürük gibi transsellüler sıvıların Na/K oranını düşürürler. Addison hastalığında ter Na konsantrasyonu yüksek, Cushing sendromu ve hiperaldosteronizmde düşüktür (78).

d. Progesteron: Progesteronun palmar ekrin terlemeyi azalttığını bildiren yayınlar vardır. Menstruel siklusun luteal fazında, progesteron uygulamasından sonra palmar ter miktarında azalma bildirilmiştir (78).

B. Merkezi Sinir Sistemi İle İlgili Faktörler

MSS'nin değişik bölgelerini uyararak ya da zedeleyerek yapılan çalışmalar EDA'nın oluşumunda ve kontrolünde merkezi sinir sisteminin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. MSS'in özellikle dikkat ve algılama fonksiyonları ile ilgili bölgelerinin EDA'dan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

1961 yılında Isamat (100), korteksin mediyal duvarında rostrumun önünde ve arkasında inferolimbik kortikal alanın uyarılmasının çok kolay dermal cevaplar oluşturabildiğini bulmuştur. 1963 yılında Yokota ve arkadaşları (111), forniks ve hipokampusun uyarılmasının SPR inhibisyonuna ve SPL depresyonuna, amigdal ve lateral preoptik alanların uyarılmasının SPR'nin kolaylaşmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Deri iletkenliğinde eksitator role sahip 5 yapı bildirilmiştir: Sensorimotor alan, serebral korteksin anterior limbik ve infralimbik alanları, dorsal talamus, anterior (ön) hipotalamus ve beyin sapı retiküler aktive edici sistemi. Ön hipotalamusun beyindeki en güçlü eksitator ter merkezi olduğu da bildirilmiştir (112). Beyinden başlayıp medulla spinalis aracılığı ile ekrin ter bezlerine ulaşan kortikal kontrol sisteminin 3 sistemi içerdiği bildirilmektedir (113).

I. Premotor korteksten (Brodmannın 6. Alanı) piramidal lifler içinde inen efferent lifler,

II. Lateral frontal korteksten başlayıp retiküler formasyon amigdal nükleus ve hipokampusdan geçen lifler,

III. Ön hipotalamusdan başlayan lifler (86).

2.2.3.6. EDA ÖLÇÜMÜNÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

A. Ölçüm Sistemine Ait Faktörler

B. Çevresel Faktörler

C. Kişisel Faktörler

A. Ölçüm Sistemine Ait Faktörler

a. Elektrot Alanı: Ter bezleri paralel bağlı rezistörler olarak kabul edilebilir (87,101). Bununla ilgili olarak; bazı araştırmacıların, SCL; SCR ve elektrot temas alanının büyüklüğü arasında doğrusal ilişkiyi gösteren sonuçlar elde ettikleri bildirilmektedir (101,114). Lykken ve Venables (96) bu doğrusal ilişkidendir dolayı bütün deri iletkenliği ölçümlerinin "spesifik iletkenlik" birimine ($\mu\text{mho}/\text{cm}^2$) göre bildirilmesini önermişlerdir.

b. Elektrolit: 1962 yılında Edelberg ve arkadaşları (114), elektrodermal cevaptaki değişikliklerin labil bir membrandaki permeabilite değişikliklerini gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Bu membran deriye uygulanan solusyonlar ile oluşmaktadır ve dermal cevabın elektriksel özellikleri bu solusyonun bileşimine bağlıdır. Bu nedenle temas ortamı ter sıvısına yaklaşık izotonik olmalıdır (86,87). Ayrıca solusyonun kullanılan elektrot sistemi ile de uyumlu olması gerekmektedir (86). Ag/AgCl elektrotları için 0.05 M NaCl; Zn/ZnSO₄ elektrotları için 0.076 M ZnSO₄ ve Zn/ZnCl₂ elektrotları için 0.036 M ZnCl₂ uygun olduğu bildirilmiştir (78,87,97).

c. Elektrot: Önceleri EDA unipolar elektrot sistemi ile ölçülürken (115), son yıllarda araştırmacıların çoğu bipolar elektrot sistemini kullanmaktadır. Ayrıca EDA ölçümleri, bağıl olarak düşük ve dengeli elektrot direnci ve polarizasyonu gerektirir. EDA ölçümlerinde elektrotlar, hem elektrot kremi hem de deri yüzeyi ile uyumlu olmalıdır. Ag/AgCl elektrotlar bu amaçla en uygun olanıdır (97).

d. Polarizasyon: uygulanan akıma ters yönde bir elektromotor kuvvetin gelişmesidir ve ölçümleri etkilediği bildirilmiştir. (78).

e. Kayıt Bölgesi: Vücut yüzeyinde ter bezlerinin dağılımının SRL ve SRR frekansı ile ilişkili olduğu, en yoğun ter bezi fonksiyonunun ve en düşük dirence sahip alanların palmar ve plantar bölgeler olduğu, SRR'nin en kolay bu bölgelerden elde edildiği bildirilmektedir (83).

B. Çevresel faktörler

a. Isı: Oda ısı ve EDA değerleri arasındaki ilişki çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmıştır (116). Isının ölçümler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise ısı ile SCL arasında doğrusal bir ilişki bulmuşlardır (78).

b. Nem: Nem ve EDA arasında ilişki bulmayan çalışmalar olduğu gibi, deri iletkenliğinin ortamın nemi ile negatif ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (87).

c. Ölçüm Zamanı: Genel olarak deri iletkenliğinin; gece, gündüze göre daha az olduğu, günün ortası civarında maksimum seviyeye ulaştığı bildirilmektedir (87).

C. Kişisel Faktörler

a. Yaş: Deri iletkenliğinin, adolesan dönem boyunca buluş öncesinin yaklaşık 2 katına ulaşmaya kadar arttığı bildirilmektedir (87).

b. Cinsiyet: Adolesan dönemde, kızların erkeklerden daha düşük iletkenlik seviyesine sahip olduğu bilinmektedir (87).

c. Irk: 1962 yılında Johnson ve Corah (117) zenci bireylerde beyazlara göre deri iletkenliğinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

d. Emosyonel Durumlar: Kişinin psikolojik durumu ölçüm sonuçlarını etkiler.

e. Lateralite: Kişinin hemisferik lateralizasyonunun EDA ölçümleri üzerine etkisi, hemisferlerden birini diğerine göre daha fazla aktive ettiği kabul edilen bir iş yaparlarken alınan EDA kayıtlarında incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Aktive edilen hemisfer ile hem aynı hem de karşı taraf kaydında daha büyük EDA değerleri bildirilmiştir (76,116).

2.2.3.7. EDA'NIN KLİNİK UYGULAMASI

EDA ölçümlerinin psikofizyolojik durumu belirlemede kullanılabileceği bildirilmektedir (115). Şizofrenik hastalarda EDA değişikliklerinin araştırılması uzun bir geçmişe dayanmaktadır. Şizofrenik semptomların çoğu bu hastalığın patogenezinde merkezi sinir sisteminin rolünü düşündürmüştür (89). Beyin sapı retiküler formasyonunun sefalik bölümünün uyarılmasının kortikal ve refleks kas hareketlerinin yanı sıra beynin uyanıklık düzeyini yükselttiği de iddia edilmiştir (118). Bugün, deri iletkenliği cevapları ve alışkanlık hızının bilgi işlemi ve dikkat mekanizmalarını, iletkenlik seviyesi ile spontan dalgalanmaların kortikal-retiküler uyanıklık düzeyini yansıttığı düşünülmektedir (89).

Ayrıca EDA'nın; hipertansiyon, hipertiroidi, fibromiyalji, diyabetik nöropati durumlarında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır. EDA değişikliklerinin myelinsiz aksonları etkileyen patolojilerin güvenilir bir göstergesi olduğu da ifade edilmektedir (119-124).

2.3. BEHÇET HASTALIĞI (SENDROMU)

Behçet hastalığı; kronik ve multisistemik bir hastalık olup, oral ve genital ülserasyon, artrit, kutanöz lezyonlar; okuler, gastrointestinal ve nörolojik bulgularla karakterizedir (125).

İlk olarak 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftöz ve genital ülserasyonlar ve hipopiyonlu iridosiklit olarak tanımlamıştır (125).

2.3.1. Epidemiyoloji

Hastalığın olağan başlangıç yaşı 20-40 arasındadır. Çocuk ve yaşlılarda nadir görülür. Erkek ve kadınlarda görülme oranı yaklaşık eşit olmakla birlikte, hastalık erkeklerde daha şiddetli olarak seyretmektedir (125,126). Literatürde epidemiyolojik çalışmaların sonuçları oldukça sınırlıdır. Prevalans; Güney Akdeniz

ve Japonya'da 1/1000 (125), ülkemizde 8/10000 ve 37/10000' dir. Kuzey Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de az rastlanmaktadır (126).

Sendrom; özellikle HLA-B51 olmak üzere HLA-B5 ile birliktelik gösterir, bununla birlikte sabit bir kalıtım biçimi bulunmamaktadır ve bölgesel bir farklılık ta söz konusudur (127).

2.3.2. Tanı Kriterleri

Behçet hastalığında tanı koydurucu laboratuvar testi veya histolojik bulgu yoktur, tanı klinik bulgularla konmaktadır.

Behçet hastalığı için, yıllar içerisinde 5 farklı araştırma grubu tarafından tanımlanan farklı tanı kriterlerinin kullanılması, çeşitli merkezlerde yapılan çalışmaların ya da ortak araştırmaların farklı değerlendirilmesine neden olmuştur. 1990 yılında, araştırma gruplarının bir araya gelmesi ile Uluslararası Çalışma Grub (International Study Group; ISG)'u oluşturulmuş ve Behçet hastalığı için günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri belirlenmiştir (128). Bu kriterlere göre, Behçet hastalığı tanısı için, tekrarlayan oral ülserlere ek olarak; genital ülserler, okuler lezyonlar, cilt lezyonları (eritema nodosum, papülopüstüler lezyon ya da akneiform nodüller) veya paterji testi pozitif bulgularından en az ikisinin daha hastada bulunması öngörülmektedir.

Tablo 2.3.1 ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısında kullanılan klinik bulgular	
Oral Ülserasyon	Bir yıl içinde en az üç kez tekrarlayan minör veya major aftöz ya da herpetiform ülserler
Genital Ülserasyon	Skar dokusu bırakabilen, tekrarlayan aftöz ülserler.
Göz Lezyonları	Anterior ya da posterior üveit; vitröz sıvıda hücrelerin varlığı ya da retinal vaskülit.
Deri Lezyonları	Öncelikle alt ekstremitelerde olmak üzere; yüz, boyun ve kalçalarda hafif kabarıklık ve hassas bir sertlik şeklinde gözlenen eritema nodosum. Sırt ve yüzde akneiform nodüller. Çoğunlukla alt ekstremitelerde lokalize olan ancak yüz, boyun ve göğüs bölgesinde de görülebilen papülopüstüler lezyonlar.
Paterji Testi Pozitif Bulgusu	Paterji reaksiyonu; intradermal fizyolojik serum (ya da herhangi bir stimulan) injeksiyonunu izleyen 24-48 saat içinde, uygulama yerinde eritem ya da püstül oluşumu.

2.3.3. BEHÇET HASTALIĞINDA KLİNİK

Behçet hastalığında deri bulguları başta olmak üzere birçok organ tutulumlarının görülme oranı aşağıdaki gibi sıralanabilir (126).

1. Oral ülserler % 97-100, 2. Genital ülserler % 80-90
3. Deri lezyonları % 80, 4. Göz lezyonları % 50

5. Artrit % 40-50, 6. Tromboflebit % 25
7. GİS tutulma % 0-25, 8. Nörolojik tutulma % 1-15

Hastalığın tanısı için öngörülen klinik bulgular, majör ve minör olmak üzere sınıflandırılmıştır (126).

Majör bulgular

1. Oral aftlar 2. Genital ülserler
3. Eritema bulguları 4. Eritema nodosum
5. Süperfisyel tromboflebit 6. Akneiform erupsiyonlar
7. Paterji fenomeni

Minör bulgular

1. Eklem belirtileri 2. Damar belirtileri
3. Nörolojik belirtiler 4. Gastrointestinal belirtiler
5. Diğer belirtiler

Behçet hastalığında; baş ağrısı, meningoensefalit, serebral venöz tromboz, frontal lob ve internal kapsul tutulumu, felç, kranial sinir palsi, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranial hipertansiyon şeklindeki nörolojik bulgulardan bir yada birkaçı birarada görülebilir ve bu bulgular hastalığın başlangıcından itibaren 1 ile 10 yıl arasında ortaya çıkar (129-131). Hastalıkta ortaya çıkan kafaiçi kanama ve serebral anevrizma vakalarda mortaliteyi artırır (125). Ayrıca pramidal ve ekstrapiramidal semptomlar, beyin sapı lezyonları, psodotümör serebri vb bulgular görülür. Tipik olarak hastalık vaskülit ve intrakraniyal damarların blokajından dolayı MS'yi taklit eder. Bu vakalarda Behçet hastalığı serebrovasküler hastalık gibi görülür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) serebral ven trombozunu, ilerleyici

serebral vaskülit vb. bulguları tanımlamada ve tedbir almayı sağlayarak hastanın prognozunun daha kötüye gitmesinin önlenmesinde yardımcı noninvaziv bir metottur (132).

Behçet hastalığı konusunda yapılan kapsamlı çalışmalarda nörolojik bulgular %5.3 -30 oranında rapor edilmiştir (133).

Behçet hastalığının en ağır şekli MSS'i tutulumunun olduğu durumlardır. Bu vakalarda beyin ve beyin sapı beyaz cevher tutulumu vardır ve baş ağrısı, konfüzyon, inme kişilik değişiklikleri ve nadiren de demans görülür.

MSS bulguları akut veya kademeli olabilir ve ölümle sonuçlanabilir. Nöro- Behcet Hastalarının hemen hepsinde aseptik menejit görülür, psikiyatrik bozukluklar ve hafıza bozuklukları bu alanda görülen en önemli bulgulardandır (harrison). Nöro-Behçet bulguları kognitif bozukluklarla ilişkili olabilir, genellikle hafıza kaybı kişilik değişikliklerini gösterir (134).

Duysal bozukluklar daha az görülür, hemianopi ve yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları nadiren saptanır. İşitme ve denge ile ilgili bozukluklar da nadirdir (135).

2.3.4. LABORATUVAR BULGULARI

Behçet hastalığı tanısı için hastalığa spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak, yapılan testler sonucundan sonucunda;

- a. Anormal lökosit değerleri.
- b. Eritrosit sedimentasyon hızında artma.
- c. IgG, IgA, IgM, C-reaktif protein ve alfa2-globulinde artma.
- d. B1, B2, B6, B12 vitaminleri; folat, demir ve çinko eksikliği belirlenebilir.

2.3.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Behçet hastalığının immun regulasyonda bir bozukluğa bağlı olduğu ve bu bozukluğun infeksiyöz ajanlar tarafından tetiklendiği düşüncesi hakimdir. Tetikleyici infeksiyöz ajanlar arasında herpes simpleks tip I virusu ve bazı streptokok suşları bulunmaktadır. Bu ajanların tetikleyici etkisi ile hastalığın ortaya çıktığı görüşü, gün geçtikçe önem kazanmaktadır (125).

Tümör nekrozis faktör (TNF), interlökinler (IL-1, IL-2,vb.), solubl IL-2 reseptörü ve solubl CD 8 antijen gibi bir çok mediatörün patogeneizde rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (125).

Hastalıkta kapsamlı bir şekilde gözlenen damar bozuklukları; endotel patolojisini, trombozdaki artış da pıhtılaşma problemlerini göstermektedir, aynı zamanda fibrinolitik aktivite de bozulmaktadır (127).

Paterji testi ile de belirlenen inflamatuvar yanıtta yükseklik, lökosit aktivitesi araştırmalarına yol açmış ve araştırmalar; Behçet hastalığında polimorf nüveli lökosit aktivitesinde bir artış olduğunu göstermiştir (127). Sakane ve ark, (136) Behçet hastalığının etiopatolojisine yönelik, daha önceden yapılan çalışmaları değerlendirdiklerinde; Behçet hastalığında artmış nötrofil fonksiyonu, endotelial hasarla birlikte gelişen vaskülit ve otoimmun reaksiyonlar şeklinde en azından üç büyük değişikliğin olduğunu ve bu nedenle immunolojik bozukluklar ile artmış nötrofil fonksiyonlarının, hastalığın etyoloji ve patofizyolojisine dahil edilebileceğini bildirmişlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 KONTROL VE HASTA GRUBUNU OLUŞTURACAK KİŞİLERİN BELİRLENMESİ

Çalışma ISG kriterlerine göre Behçet tanısı konulan 21- 43 yaş arasındaki 20 Behçet hastası ve kontrol grubunu oluşturan 20 gönüllü sağlıklı kişi (10 erkek, 10 kadın) üzerinde yapıldı. Araştırmaya alınacak Behçet hastaları ve kontrol grubunu oluşturacak kişiler; scid testi uygulanarak psikiyatrik, genel nörolojik muayene ve beyin MR'ı ile serebral lezyonlar açısından radyolojik olarak değerlendirilip ve işitme testleri ile (weber, rinne) işitme bozukluğu olup olmadığı ilgili Anabilim Dal'larınınca araştırıldıktan sonra; psikiyatrik ve nörolojik bozukluğu, MRI'da herhangi bir serebral lezyon bulgusu belirlenmeyen ve işitme kaybı olmayan 15 Behçet hastası (5 erkek, 10 kadın) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 15 sağlıklı gönüllü (5 erkek, 10 kadın) araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen kontrol grubu bireylerin hiçbir ilaç kullanmıyor olmasına, Behçet hastalarının ise; Behçet tedavisi dışında herhangi bir tedavi almıyor olmalarına ve kişilerin kayıt öncesi en az 4 gün süre ile EEG' yi etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamalarına özen gösterildi.

EEG-UP için çalışmaya alınan kontrol ve hasta grubu bireyler aynı zamanda EDA için değerlendirildi. Ancak; iki Behçet hastasının kayıtlarının bozuk olması nedeniyle değerlendirme, 13 Behçet hastası (4 erkek, 9 kadın) ve kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı gönüllü (4 erkek, 9 kadın) için gerçekleştirildi.

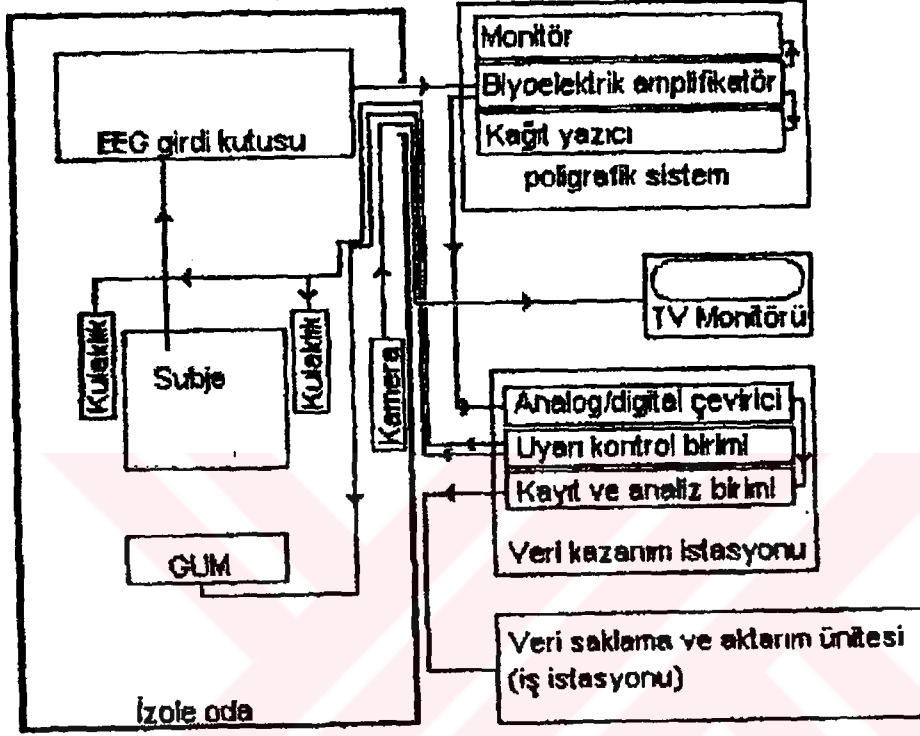
3.2. UYARILMA POTANSİYELLERİNİN OLUŞTURULMASI,

KAYDI VE ANALİZİ

3.2.1. KAYIT VE ANALİZ SİSTEMİ

Uyarılma potansiyeli bileşenlerinin kaydedilmesi, saklanması ve matematiksel yöntemlerin EEG-UP bileşenlerine uygulanması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda TÜBİTAK desteği ile kurulan; TÜBİTAK

Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu (TBAG-ÇG/3) nun bir ünitesi olan laboratuvarımızdaki poligrafik kayıt sistemi ve Brain Data veri kazanım istasyonu aracılığı ile yapılmıştır. Bu deney sistemi Şekil 3.1.1.'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.2.1 Deney sisteminin şematik görünümü.

Kayıt için kişiler ses ve elektrikten izole edilmiş bir odaya alınıp elektrotlar, EEG-UP kayıtları için 10-20 sistemine göre Cz, Fz, P3, P4 bölgelerine(34,56), ayrıca referans ve topraklama için sağ ve sol kulak lobuna yerleştirildi. Çalışmada, direnci 10 kohm'dan az olan, Ag/AgCl yüzeyel elektrotlar kullanıldı. Elektrotların bir ucu EEG girdi kutusu ile (Nihon Kohden LB 682G) bağlantılandırıldı. Girdi kutusu Nihon Kohden RM 6000 poligrafın biyoelektrik amplifikatörüne (AB621G) bağlandı. Amplifikatörün filtreleri 0.3 Hz ve 100 Hz'e ayarlandı. Kayıt modu AC, duyarlılığı 0.1 mV/DIV olacak şekilde ayarlandı. Amplifikatörün çıktıları Brain-Data veri kazanım istasyonunun analog digital kartına bağlandı. Uyarı modeli olarak standart ODDBALL paradigması uygulandı. %80 oranında, 70 desibel 1000 Hz'lik standart ve %20oranında, 70 desibel 2000 Hz'lik hedef uyarılar verilerek (137) hastanın bunlardan 1/5 oranında olacak şekilde daha seyrek gelen hedef uyarı sayması

istendi. Uyarın modeli, 1500 ms aralıkla, 1000 ms süreli toplam 120 işitsel uyarın şeklinde bilgisayar ortamında uygulandı. Elde edilen sinyaller daha sonra 1000 Hz oranında dijitalize edildi, uyarıdan önceki 1024 ms ve uyarıdan sonraki 1024 ms süre boyunca toplam 2048 ms süreyle EEG-UP kaydı alındı ve kayıtlar analiz için bilgisayar ortamında saklandı.

Uyarıların hazırlanması, uygulanması, sürekli izlenen EEG-UP bileşenlerinin istenen parçalarının eşit zaman aralıklarıyla örneklenerek sayısal biçime çevrilip saklanması ve bu şekilde kaydedilen EEG-UP bileşenlerinin seçmeli ortalamalarının alınması, bilgisayar ortamında Fortran dilinde yazılan program aracılığıyla gerçekleştirildi.

Kaydedilen EEG-UP bileşenleri analog-dijital çevirici yardımı ile her bir kanal örneklenip, sayısal değerlere dönüştürülerek bilgisayar disk belleğinde saklandı. EEG-UP bileşenleri ortalamaları alınmadan önce 0.3-70 Hz arasında filtrelendi. Filtre uygulandıktan sonra, bilgisayar tarafından (>50 mV veya <50 mV) 150 mikrovoltun üzerinde olan dalgalar analizden çıkarıldı. Tüm deneylerde eşitliği sağlamak için artefaktsız 20 EEG-UP bileşeni seçildi.

Seçilen EEG-UP kayıtlarında ayrı ayrı olarak standart ve hedef (target) uyarılar için ortalamalar alındı. EEG-UP ortalamalarında N1; uyarıdan sonra 80-130 ms aralığındaki belirgin negatif dalga, P2; uyarıdan sonra 150-200 ms aralığındaki belirgin pozitif dalga, N2; uyarıdan sonraki 210-270 ms aralığındaki belirgin negatif dalga, P300; uyarıdan sonra 280-400 ms aralığındaki belirgin pozitif dalga olarak belirlendi (138-140). Bu bileşenlerin latansı; uyarıdan itibaren pik noktasına kadar geçen süre olarak milisaniye (ms) cinsinden, genlikleri; uyarı öncesi sıfır çizgisine göre mikrovolt (μ V) cinsinden ölçüldü.

3.2.2. ORTALAMA UYARILMA POTANSİYELİNİN ELDE EDİLMESİ

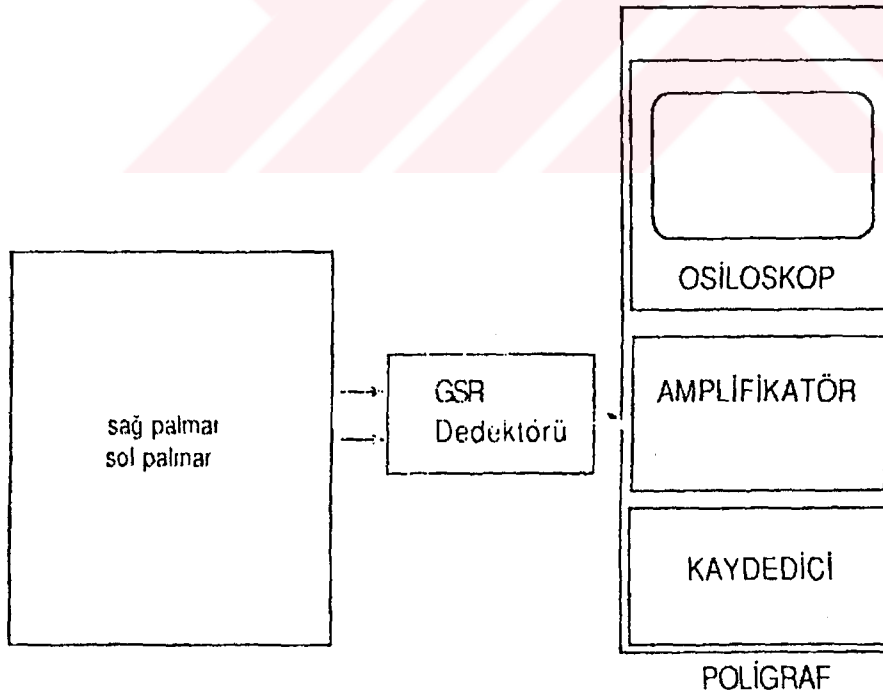
Deneklerin 20 EEG-UP bileşeninin ortalaması için, Başar ve arkadaşları'nın (72) seçmeli ortalama yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde ardı ardına ölçülen UP'ler bir bilgisayarın disk belleğinde ayrı ayrı kaydedilerek saklanıp,

yeterli sayıda UP kaydı yapıldıktan sonra, istenen beyin durumunda ve artefaksız olarak elde edilen 20 adet UP'nin bilgisayar ortamında ortalaması alındı.

3.3. EDA KAYDI VE ANALİZİ

3.3.1. KAYIT YÖNTEMLERİ

Kayıtlar şekil 3.3.1'de blok şema ile gösterilen deney sistemi yardımıyla yapıldı.



Şekil 3.3.1 EDA kayıt sistemi şeması

Denekler; ses ve elektrikten izole bir odada rahat bir sandalyeye oturtuldu. 0.5 cm çaplı 2 adet Ag/AgCl çanak elektrot kişinin kullanmadığı elin 2. ve 3. parmağının distal falanks derisine yerleştirildi. Elektrot ile deri arasına Venable ve Martin'in (83,97) önerilerine göre hazırlanan elektrot jeli konuldu. Bu jel, 2.39 g NaCl'yi 100 cc distile suda çözdükten sonra 2 g agar-agar ilave edip kaynatılarak hazırlandı. Kayıt bölgesine yerleştirilen elektrotlar, yapımı laboratuvarımızda gerçekleştirilen Deri İletkenlik Ünitesi'ne (Skin Conductance Unit = SCU) bağlandı. Sabit voltaj devresinden ibaret olan bir girdi devresi, 0.5 – 2.5 μ mho'luk iletkenlik sağlayan 3 butonu ve PC bilgisayara çıktı sağlayan bir bölümü bulunan deri iletkenlik ünitesinden, analog sinyaller elde edildi. Deneyler aşağıda belirtildiği şekilde iki aşamalı olarak yapıldı,

Deney 1: Subjeler rahat bir sandalyeye oturtuldu. Elektrotlar jel ile kaplanıp kayıt bölgesine yerleştirildi. SCU kalibre edildikten sonra 2 dakika süre ile hiçbir uyarı verilmeden, dinlenim SCL kaydedildi ve bu kayıta oluşan spontan dalgalanmalar (SCFr) sayıldı. Tonic cevap olarak adlandırılan SCL ve SCFr değerleri PC bilgisayarda okundu.

Deney 2: Deney 1'de açıklandığı şekilde kaydı alınan subjede Deri İletkenlik Cevaplarını oluşturabilmek için ses uyararı kullanıldı. Ses uyarıları, bilgisayarın ses ünitesi tarafından 1KHz frekansıda, 90 dB şiddetinde, sinüsoidal dalga tipinde 30-60 sn aralarla oluşturularak ses yükselticisi (Harward Audio Amplifier) aracılığı ile subjeye dinletildi. 10 dakika süresince 15 ses uyararı verilerek, 15 deri iletkenlik kaydı alındı. Ses uyararı verilmesinden sonraki ilk 0.5 – 3 sn'lik süre içinde deri iletkenliğinde oluşan en az %1'lik değişiklikler SCR olarak kabul edildi

3.3.2. HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

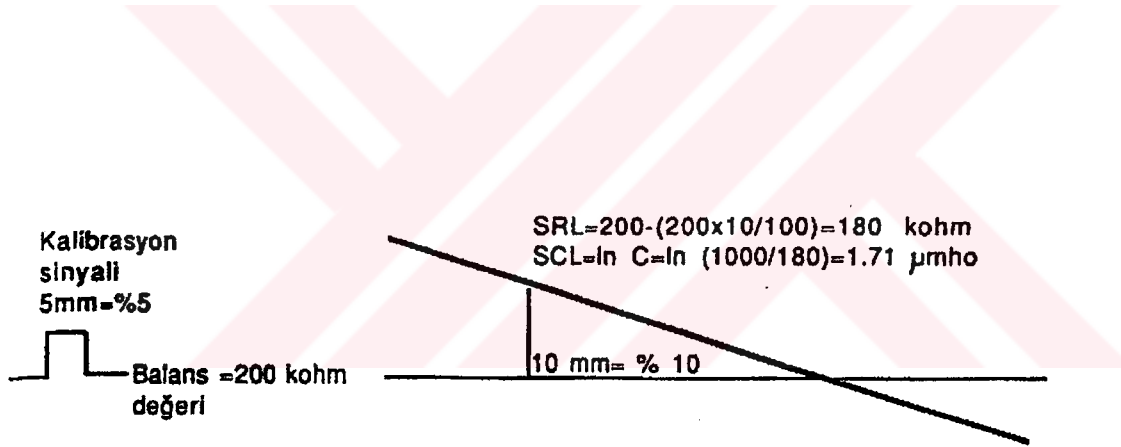
Elektrotlar kayıt bölgelerinden birine yerleştirildikten sonra kalibrasyon yapıp bölgenin direnci bulunmuştur. Bu işlem dedektörü üzerindeki ayar düğmesini, 0 (sıfır) dan başlayıp SCU balans göstergesinin lambası yanınca

kadar artırarak yapıldı. Balans lambası yandığı zaman, kohm olarak SCU üzerinden okunan direnç değeri, balans değeri olarak alındı. Kayıt trasesi üzerinde istenen iletkenlik seviyesi ve iletkenlik cevabı kalibrasyon ve balans değerine göre; PC bilgisayar yardımıyla 5 Hz örnekleme hızında digital değerlere dönüştürülerek laboratuvarımızda geliştirilen bilgisayar programı (ACPEOM) yardımıyla hesaplandı.

3.3.2.1. DERİ İLETKENLİK SEVİYESİNİN HESAPLANMASI

Şekil 3.2.2'deki şematik bir kayıta SCL değerlerinin hesaplanması gösterilmiştir.

$$\ln C (\mu\text{mho}) = \ln [1000/R(\text{kohm})]$$



Şekil 3.3.2 Kayıt trasesinden SCL değerinin hesaplanması

3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatiksel değerlendirme için Student-t testi kullanılarak kontrol grubu bireyler ve Behçet hasta grubunda UP ve EDA değerleri için istatistiksel olarak anlamlılık olup olmadığı araştırılmıştır. Değerlendirmede bağımsız değişkenler için anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

Yukarıda bahsedilen testlerin tümü SPSS paket programı kullanılarak laboratuvarımızda yer alan PC bilgisayarda yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. UP Bulguları

Kontrol grubu bireylerde ve Behçet hastalarında standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen olay ilişkili P300 potansiyellerinin latans ve genlik değerleri sırası ile Tablo 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3 ve 4.1.4.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1.1. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında Fz kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri.

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	103,000±7,589	113,000±6,450+	4.016	p= 0.000
P2	15	187,688±5,642	199,563±6,860+	-5.348	p= 0.000
N2	15	231,000±14,95	248,867±17,87*	2.863	p= 0.008
P300	15	321,133±12,322	334,800±15,479*	-3.209	p= 0.003
Genlik(µV)					
N1	15	4,076±1,801	3,999±1,380	0.756	p= 0.456
P2	15	4,178±2,009	2,721±1,369*	2.396	p=0.023
N2	15	2,008±1,023	1,820±1,455	-0.139	p= 0.890
P300	15	10,289±5,529	6,997±2,558*	2.093	p= 0.046

Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

+ p<0.0001

* p<0.05

Tablo 4.1.2. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında Cz kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri.

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	102.000±6,713	112,000±8,517*	3.689	p= 0.001
P2	15	189,188±7,833	198,075±10,057*	-3.001	p= 0.005
N2	15	223,000±16,393	244,333±17,799*	3.415	p= 0.002
P300	15	324,800±16,515	339,267±18,603*	-2.544	p= 0.017
Genlik(µV)					
N1	15	3,933±2,015	3,673±1,726	-0.392	p= 0.698
P2	15	4,994±1,548	3,263±1,680*	3.033	p= 0.005
N2	15	1,836±1,299	1,246±0,702	-1.701	p= 0.100
P300	15	11,033±4,940	6,591±3,702*	2.786	p= 0.009

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

+ p<0.0001

* p<0.05

Tablo 4.1.3. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında P3 kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri.

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	104,625±7,864	108,000±8,000	1.203	p= 0.238
P2	15	188,688±7,692	196,313±7,134*	-2.907	p= 0.007
N2	15	218,333±20,116	237,600±17,340*	2.810	p= 0.009
P300	15	322,600±15,070	344,733±17,044*	-3.745	p= 0.001
Genlik(µV)					
N1	15	3,380±1,980	3,234±1,526	-0.233	p= 0.817
P2	15	3,754±1,794	2,288±1,233*	2.694	p= 0.011
N2	15	1,621±1,085	1,524±1,119	-0.586	p= 0.563
P300	15	9,667±3,776	5,501±2,770*	3.445	p= 0.002

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

* p<0.05

Tablo 4.1.4. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında P4 kayıt bölgesinden standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen P300 bileşenlerinin ortalama latans ve genlik değerleri.

	n	Kontrol	Behçet	t	p
Latans(ms)					
N1	15	103,063±8,330	110,063±9,990*	2.153	p= 0.040
P2	15	193,125±5,175	198,938±10,976	-1.916	p= 0.065
N2	15	219,800±19,203	238,067±18,68*	2.621	p= 0.014
P300	15	325,000±15,128	348,933±20,176*	-2.757	p= 0.010
Genlik(µV)					
N1	15	3,583±1,824	3,336±1,660	-0.400	p= 0.692
P2	15	3,485±1,338	2,329±1,090*	2.679	p= 0.012
N2	15	1,985±1,467	1,114±0,892	-1.785	p= 0.085
P300	15	9,870±4,441	6,006±3,036*	2.782	p= 0.010

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

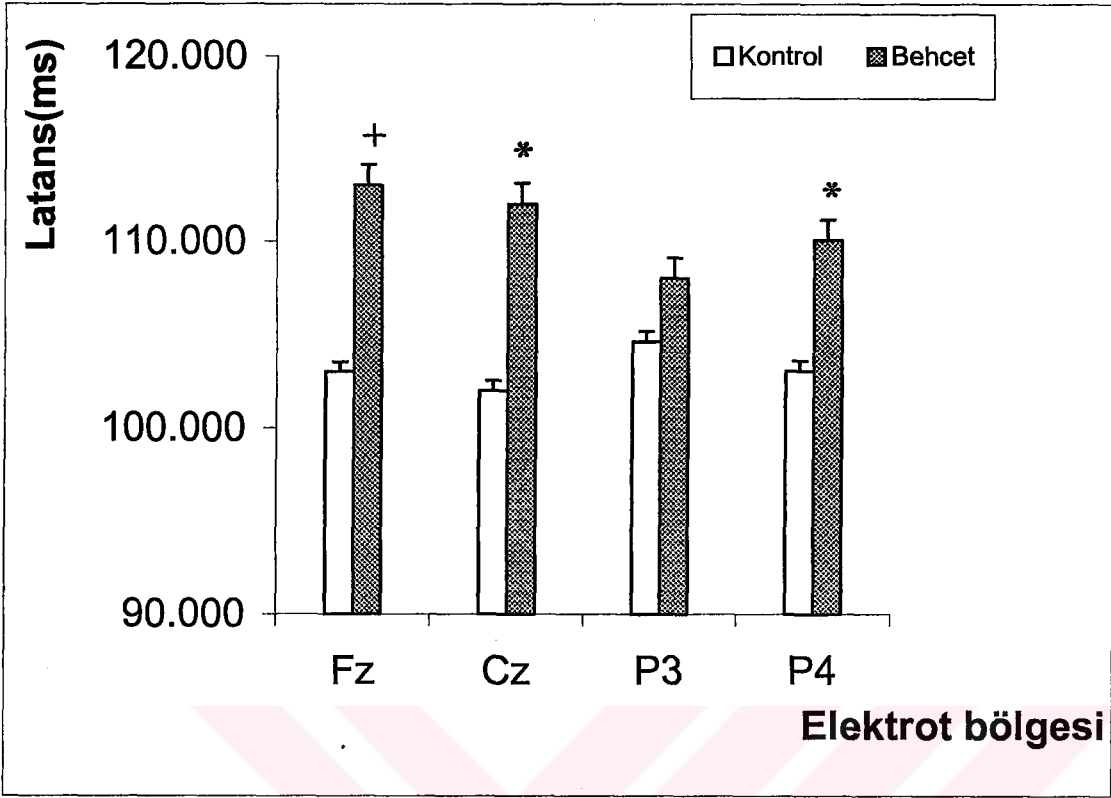
* p<0.05

Yukarıdaki tablolarda görüldüğü gibi Fz, Cz ,P4 bölgelerinde Behçet hastalarının N1 latanslarında kontrol grubu değerlerine göre anlamlı düzeyde bir uzama belirlenirken P3 bölgesinde N1 latansındaki uzamanın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. N1 genlik değeri için Fz ,Cz, P3 ve P4 kayıt bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır.

P2 latansının Fz, Cz ,P3 bölgelerinden alınan cevaplarda Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığı belirlenirken aynı değer için P4 bölgesinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır. P2 genlik değerlerinin ise Fz, Cz ,P3, P4 bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir.

N2 latansı için Fz, Cz ,P3, P4 kayıt bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzama belirlenirken, N2 genlik değerleri için Fz ,Cz, P3 ve P4 kayıt bölgelerinde Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

P300 latansının Fz, Cz ,P3, P4 bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bir uzama gösterirken, Behçet hastalarında P300 genliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir.

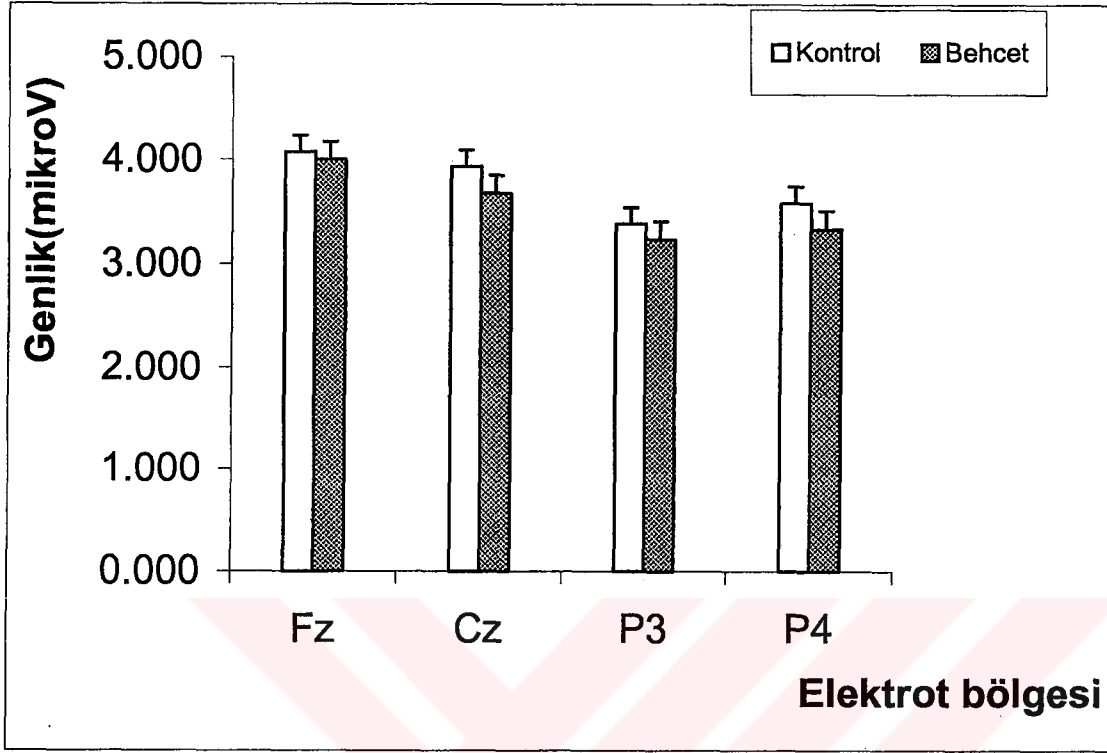


Şekil 4.1.1. Kontrol ve Behçet gruplarında N1 latanslarının karşılaştırılması

Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir

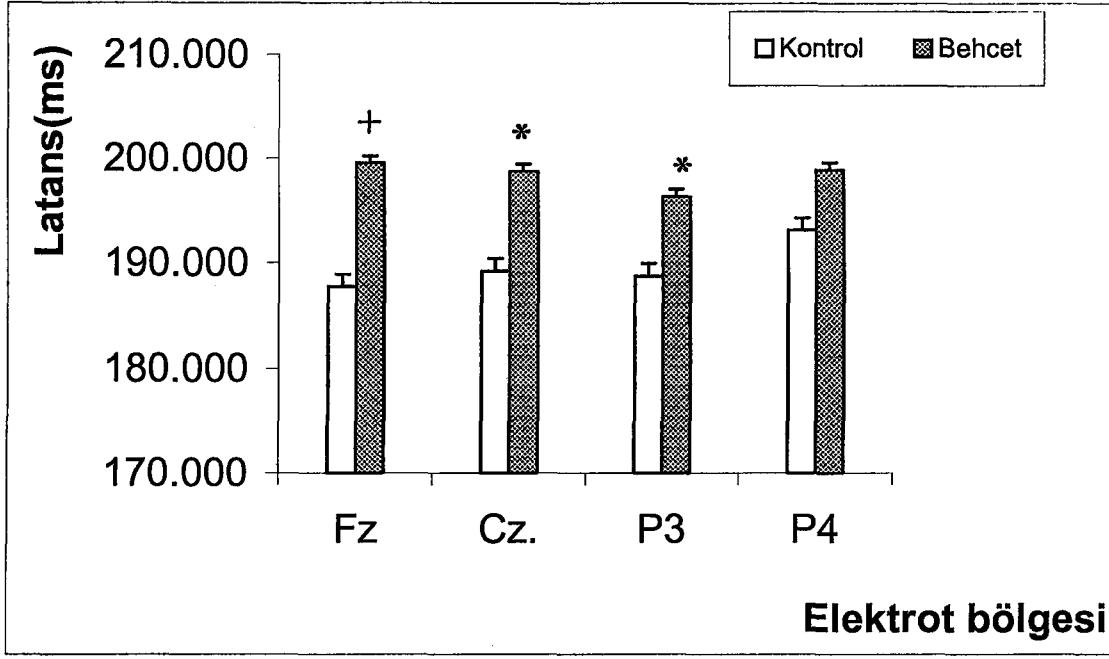
+: $p < 0.0001$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)

*: $p < 0.05$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)



Şekil 4.1.2. Kontrol ve Behcet gruplarında N1 genliklerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir

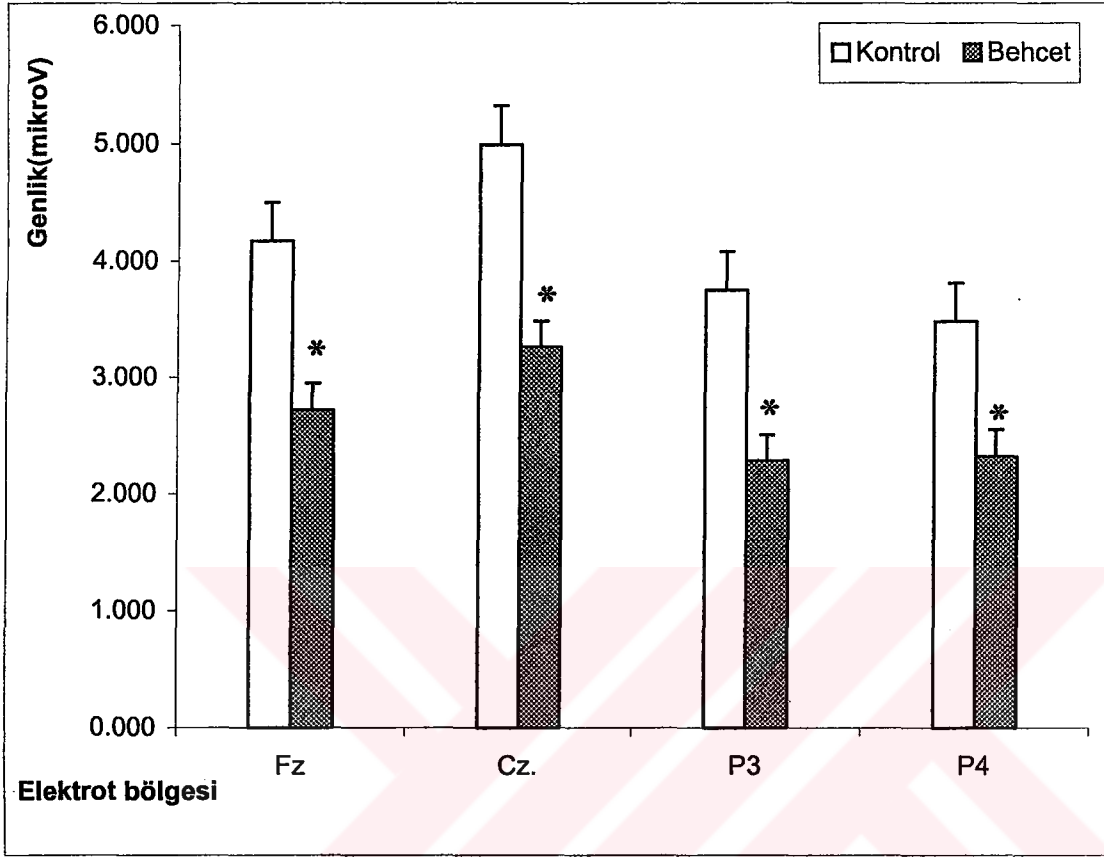


Şekil 4.1.3. Kontrol ve Behcet gruplarında P2 latanslarının karşılaştırılması

Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir

+: $p < 0.0001$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)

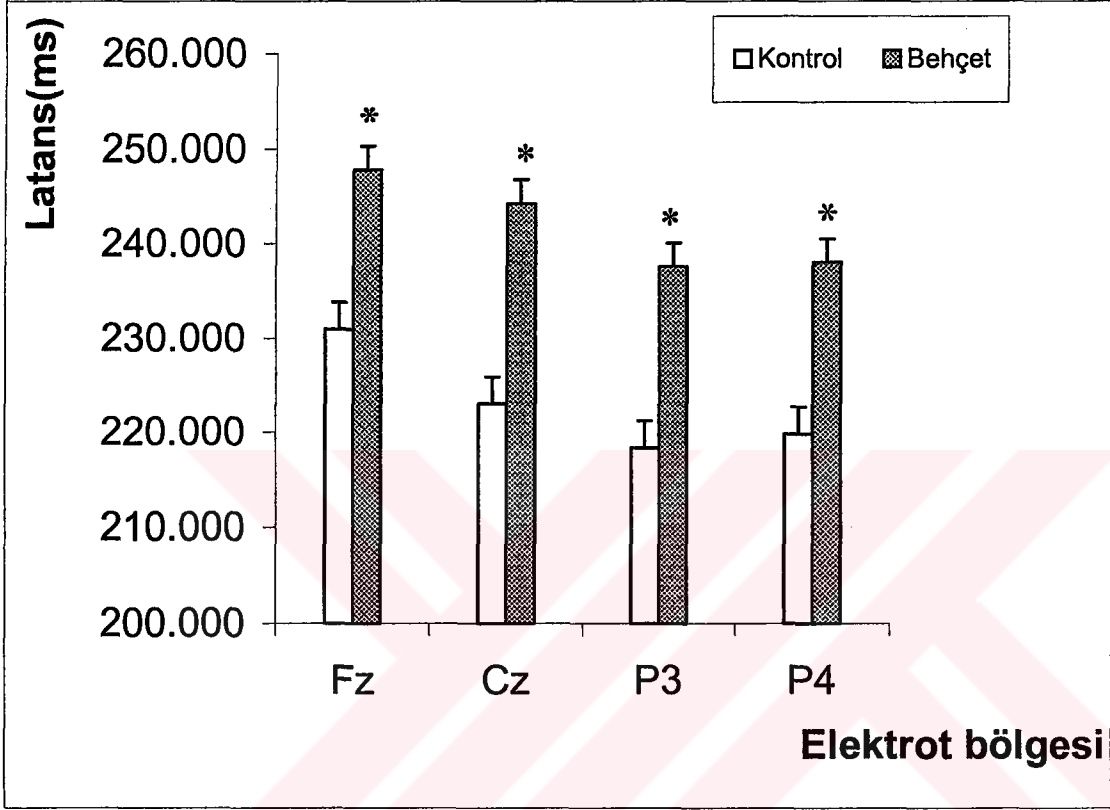
*: $p < 0.05$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)



Şekil 4.1.4. Kontrol ve Behçet gruplarında P2 genliklerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir

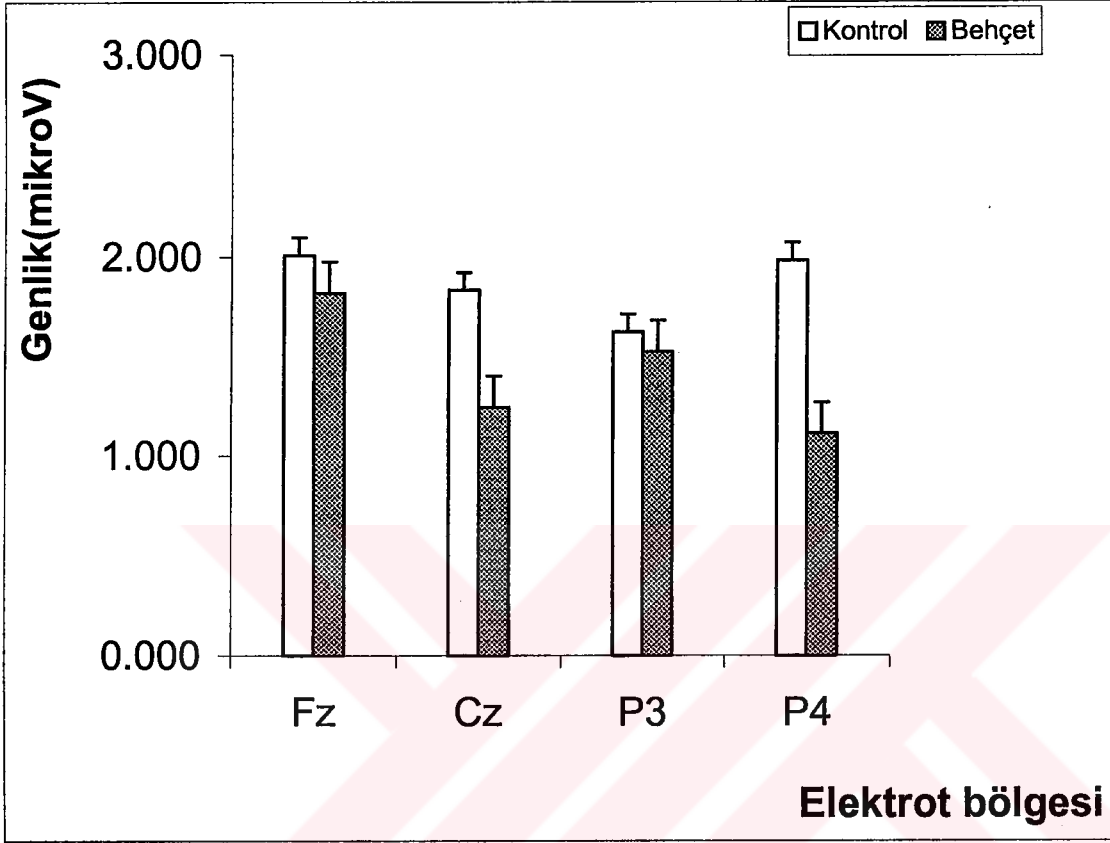
*: $p < 0.05$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)



Şekil 4.1.5. Kontrol ve Behçet gruplarında N2 latanslarının karşılaştırılması

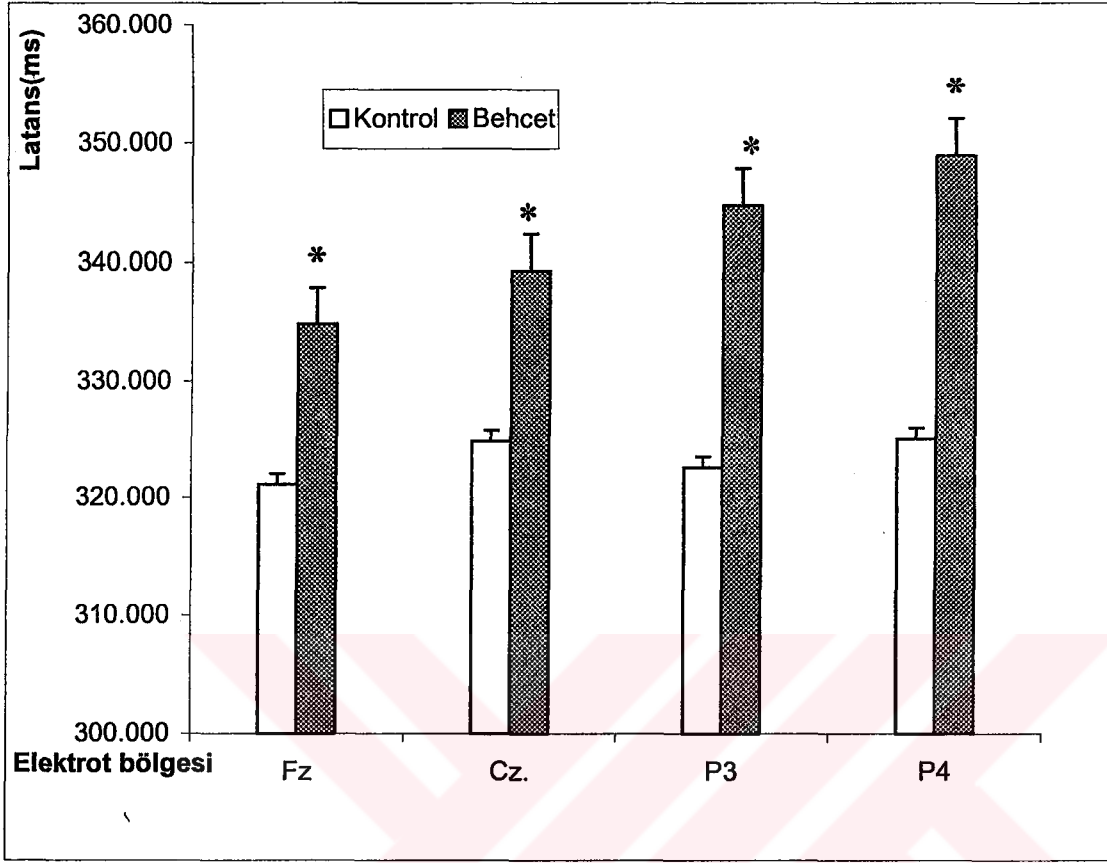
Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir.

*: $p < 0.05$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)



Şekil 4.1.6. Kontrol ve Behçet gruplarında N2 genliklerinin karşılaştırılması

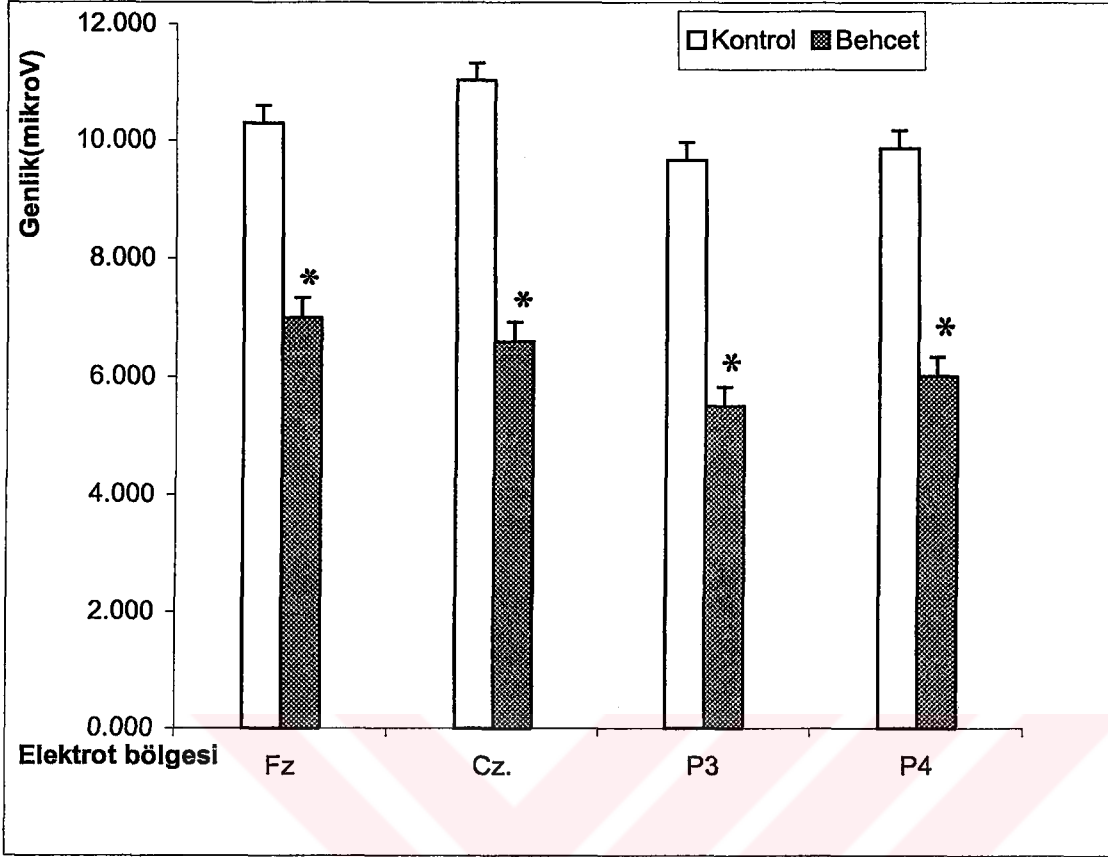
Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir



Şekil 4.1.7. Kontrol ve Behçet gruplarında P300 latanslarının karşılaştırılması

Değerler ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir

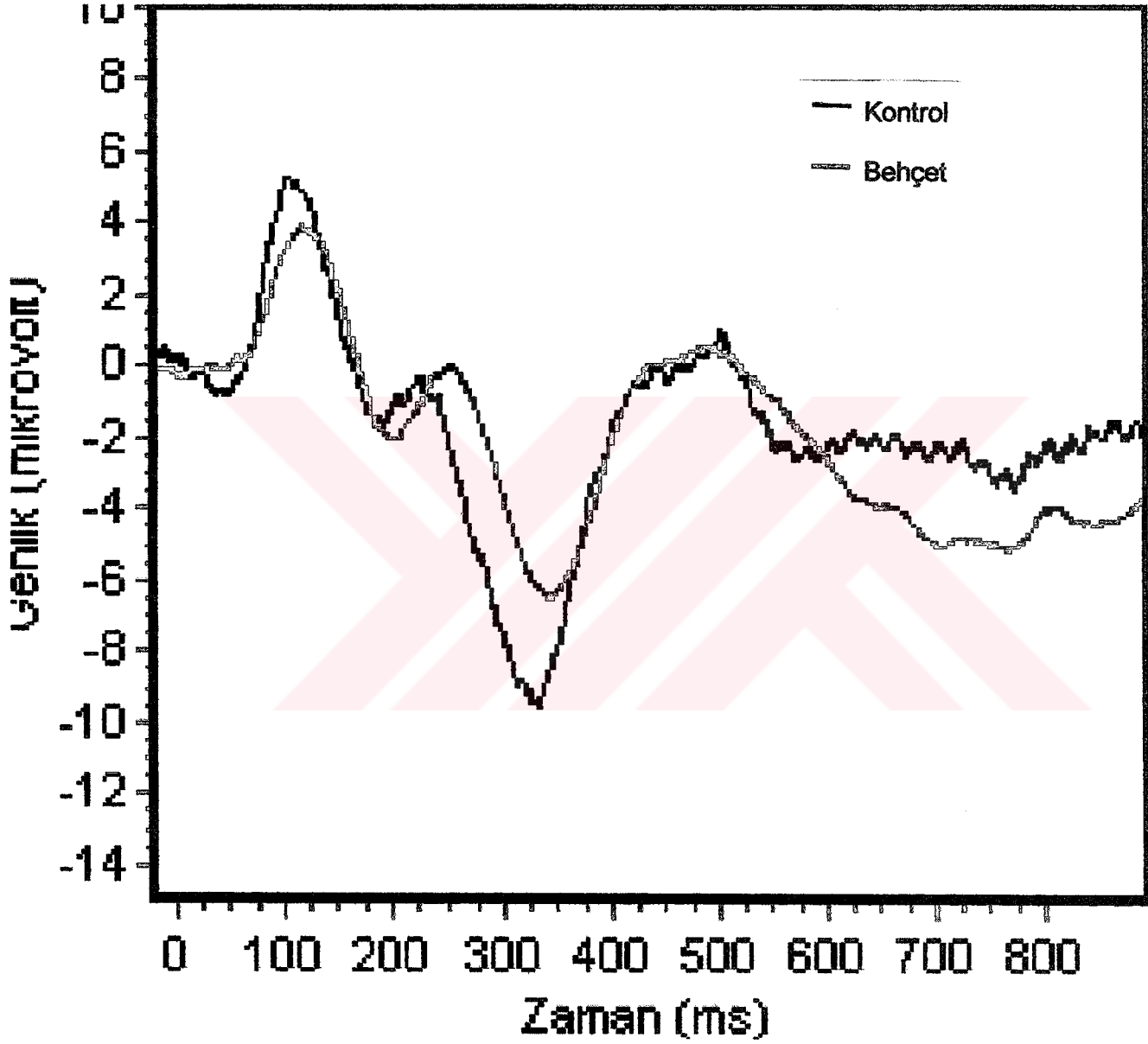
*: $p < 0.05$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)



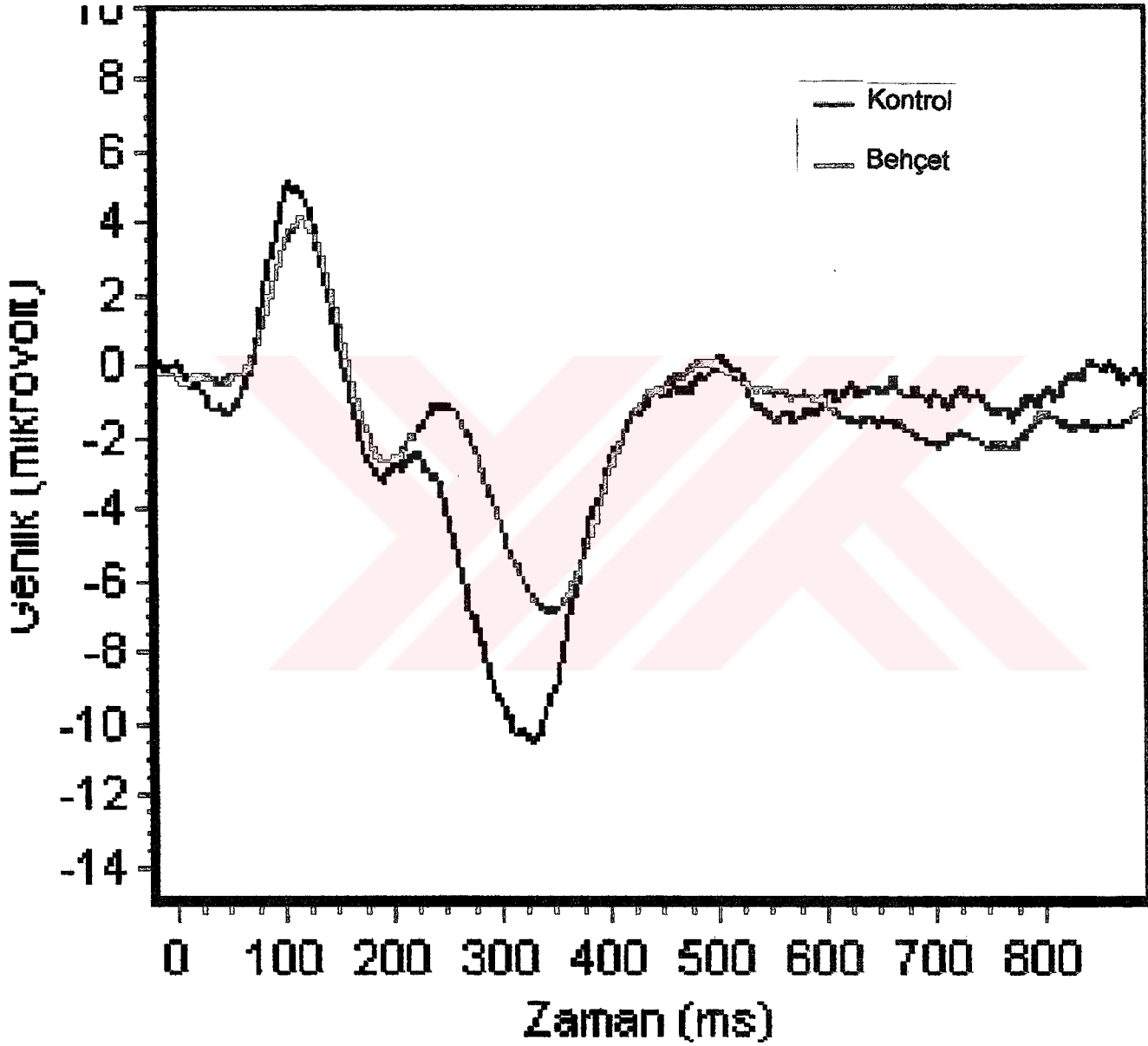
Şekil 4.1.8. Kontrol ve Behçet gruplarında P300 genliklerinin karşılaştırılması

Değerler ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir

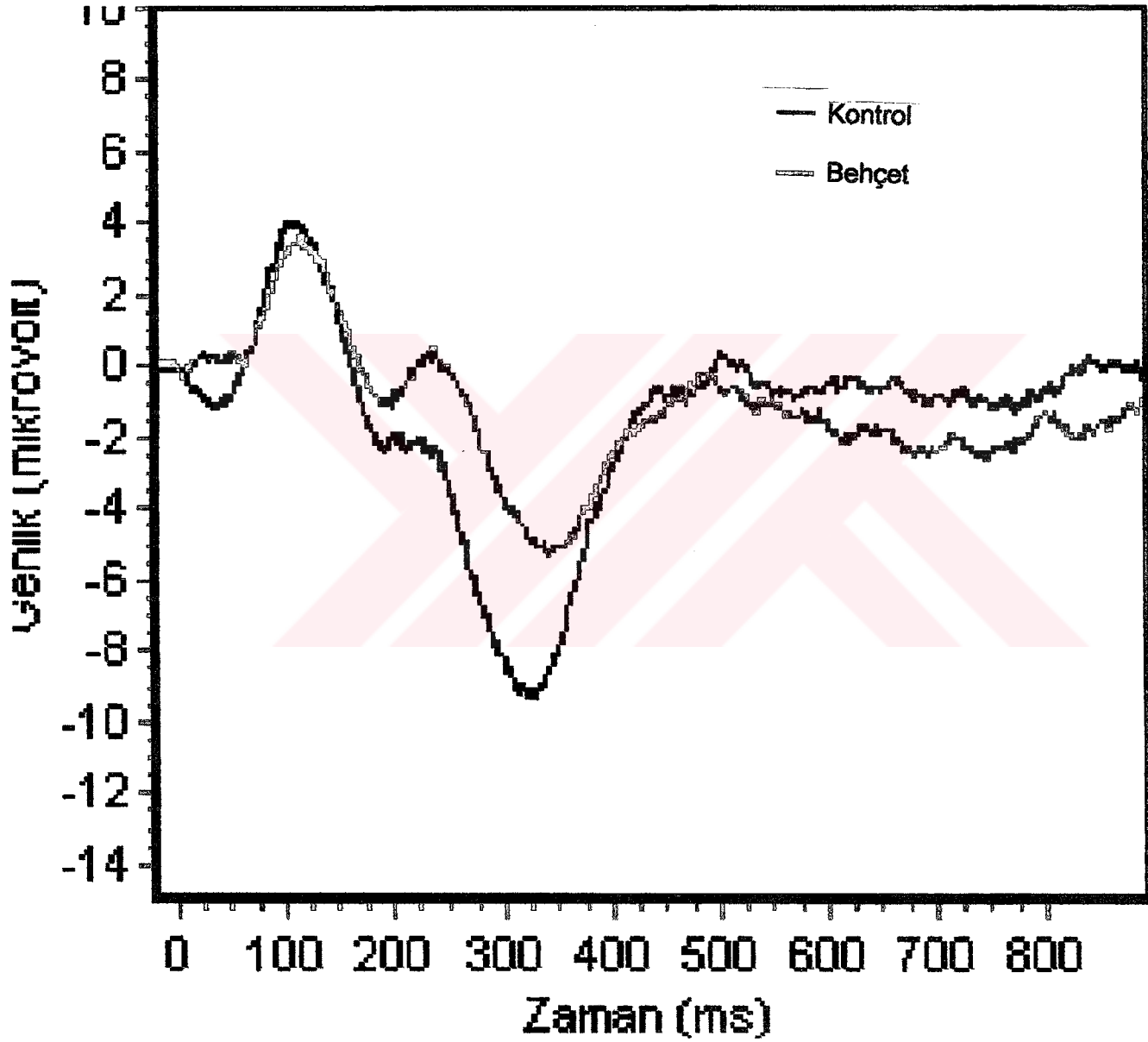
*: $p < 0.05$ (kontrol grubu değeri ile karşılaştırıldığında)



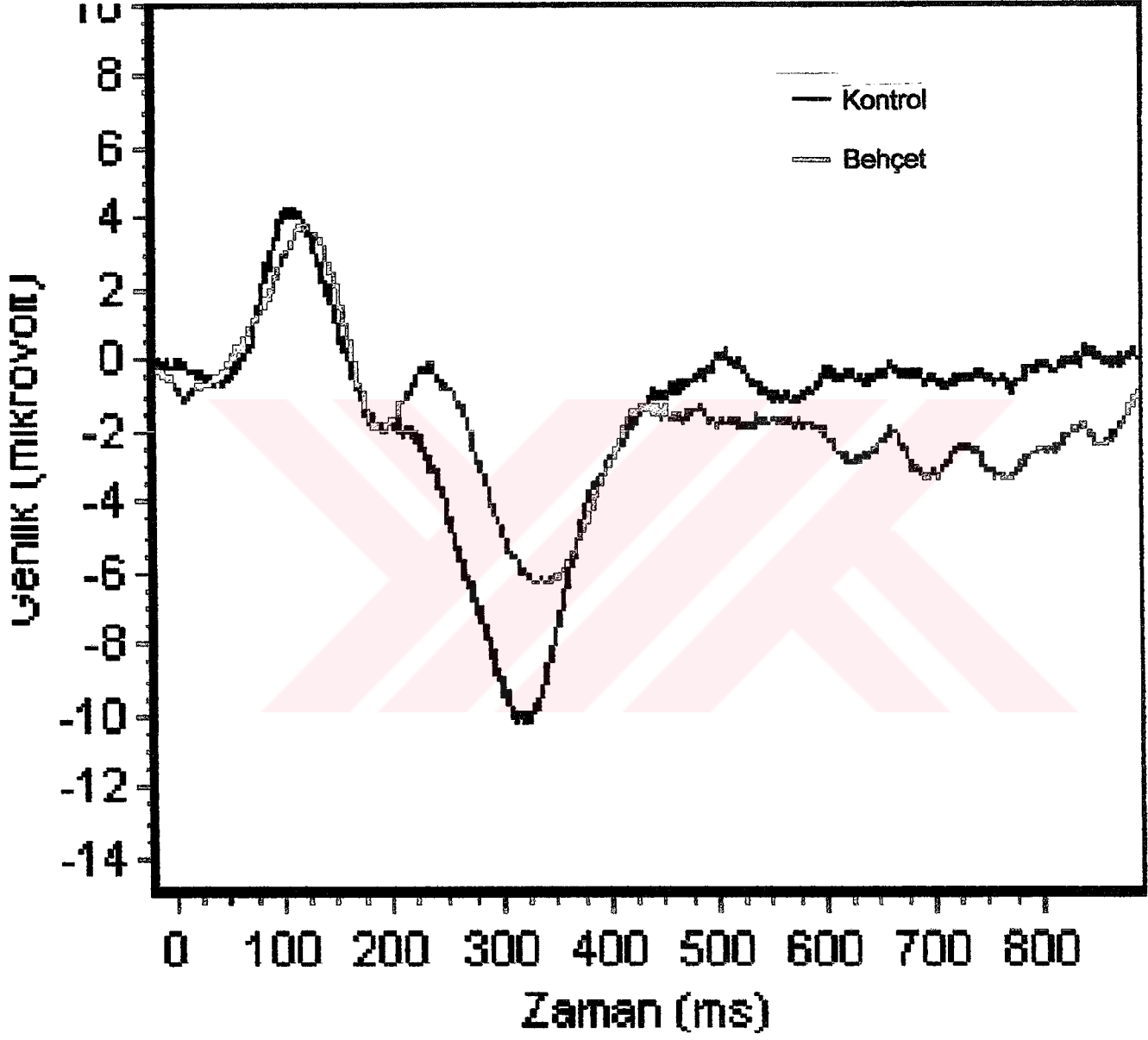
Şekil 4.1.9. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarısına (2000 Hz, 70dB) karşı Fz bölgesinden elde edilen OIP'lerin büyük ortalamaları.



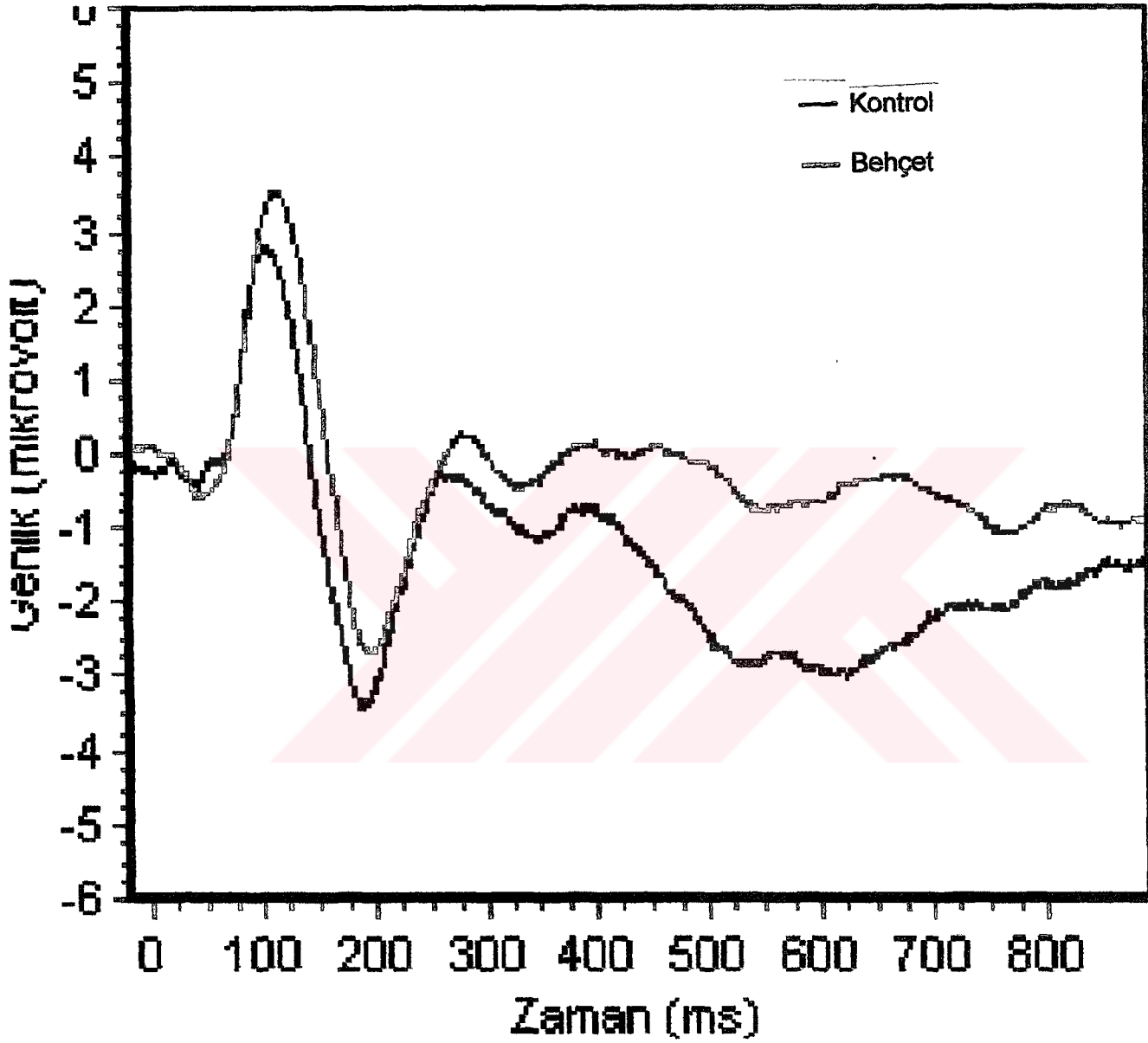
Şekil 4.1.10. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarısına (2000 Hz, 70dB) karşı Cz bölgesinden elde edilen OIP'lerin büyük ortalamaları.



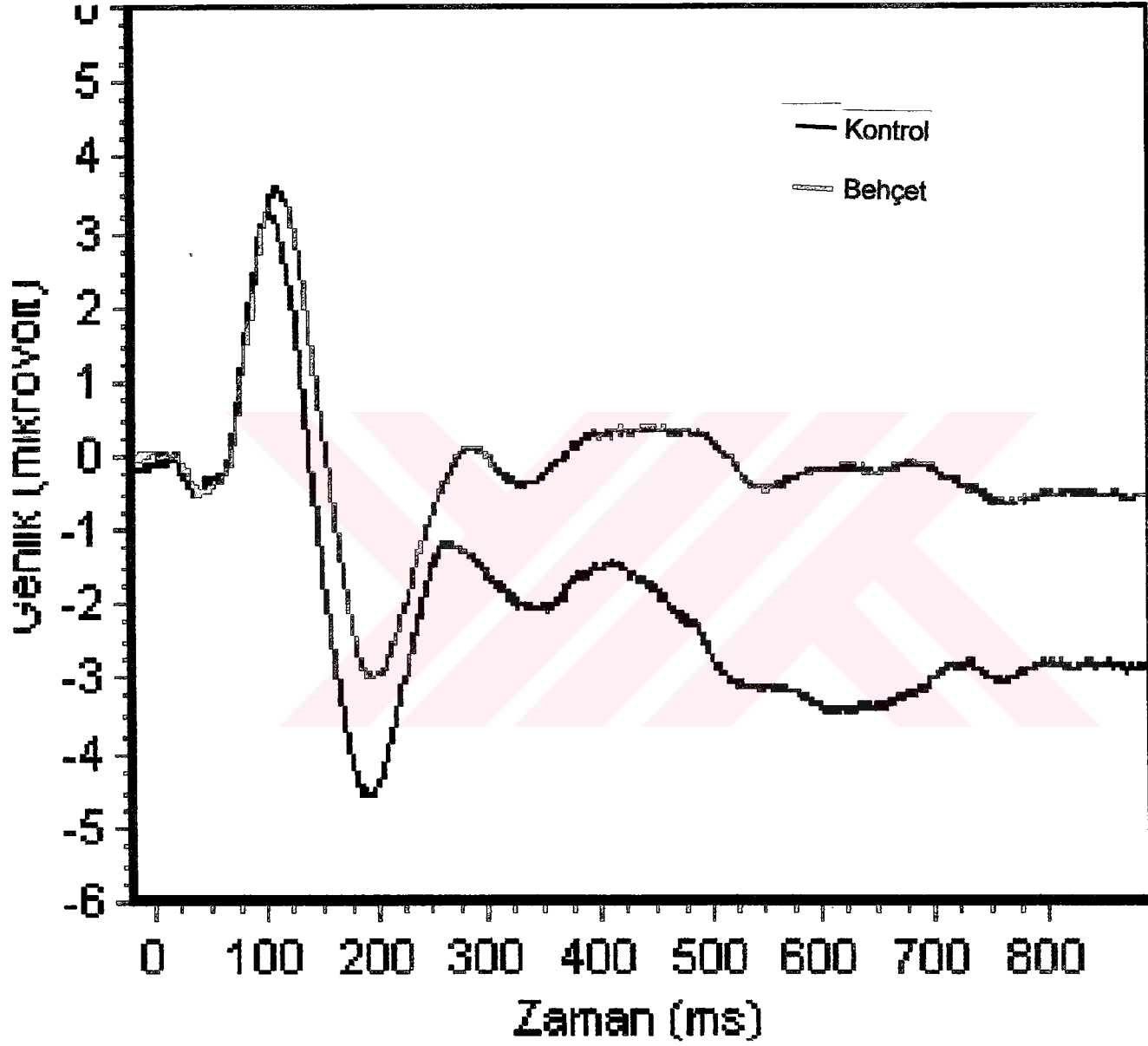
Şekil 4.1.11. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarısına (2000 Hz, 70dB) karşı P3 bölgesinden elde edilen OİP'lerin büyük ortalamaları.



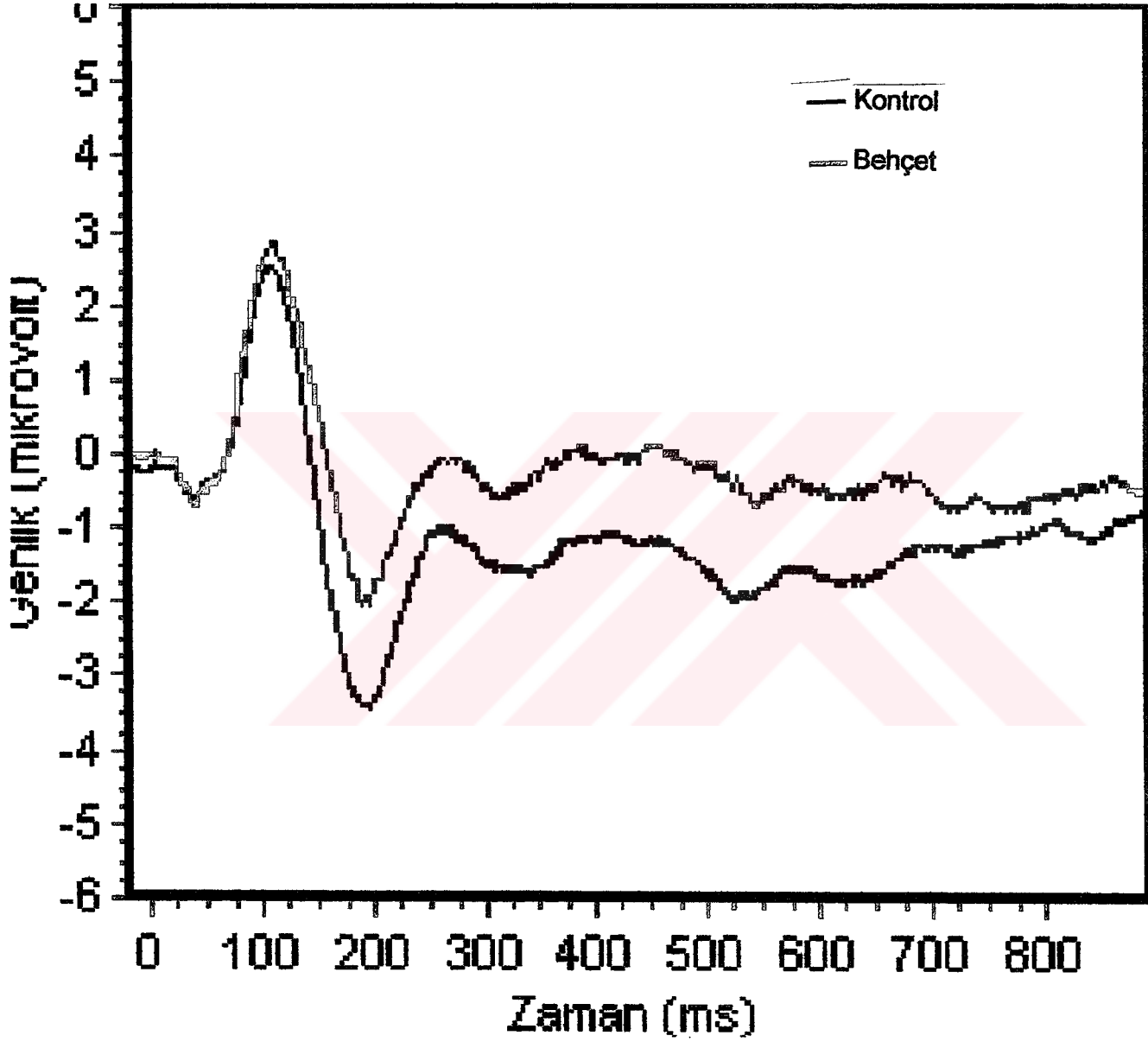
Şekil 4.1.12. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması hedef uyarısına (2000 Hz, 70dB) karşı P4 bölgesinden elde edilen OLP'lerin büyük ortalamaları.



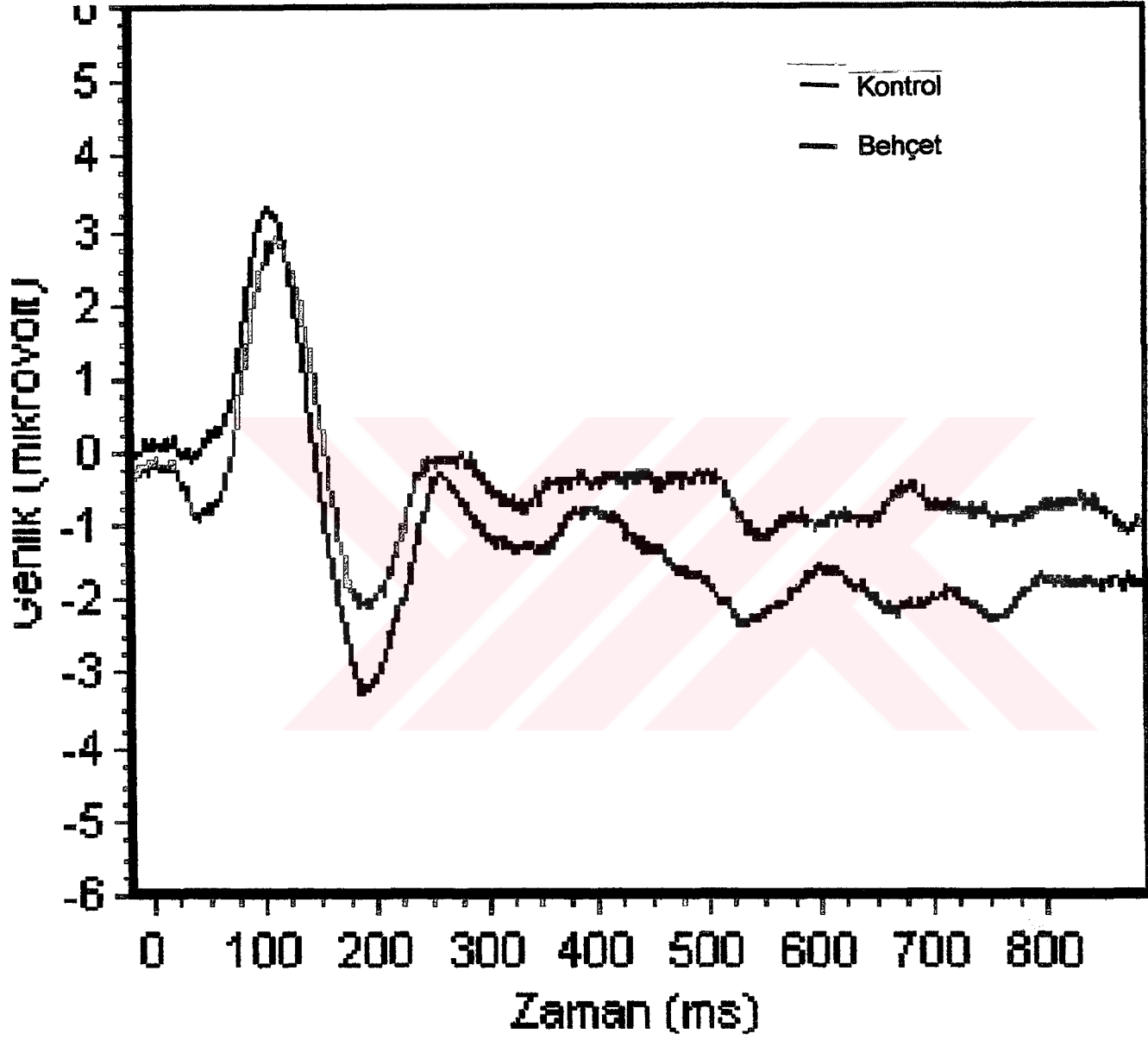
Şekil 4.1.13. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarısına (1000 Hz, 70dB) karşı Fz bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.



Şekil 4.1.14. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarısına (1000 Hz, 70dB) karşı Cz bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.



Şekil 4.1.15. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarısına (1000 Hz, 70dB) karşı P3 bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.



Şekil 4.1.16. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarında, klasik oddbal paradigması standart uyarısına (1000 Hz, 70dB) karşı P4 bölgesinden elde edilen UP'lerin büyük ortalamaları.

4.2. EDA BULGULARI

Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerleri Tablo 4.2.1' de sunulmuştur.

Tablo 4.2.1. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerleri.

	Kontrol grubu (n=13)	Behçet grubu(n=13)	t	p
SCL (μ mho)	1.09 \pm 0.49	1.07 \pm 0.48	-0.518	0.609

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

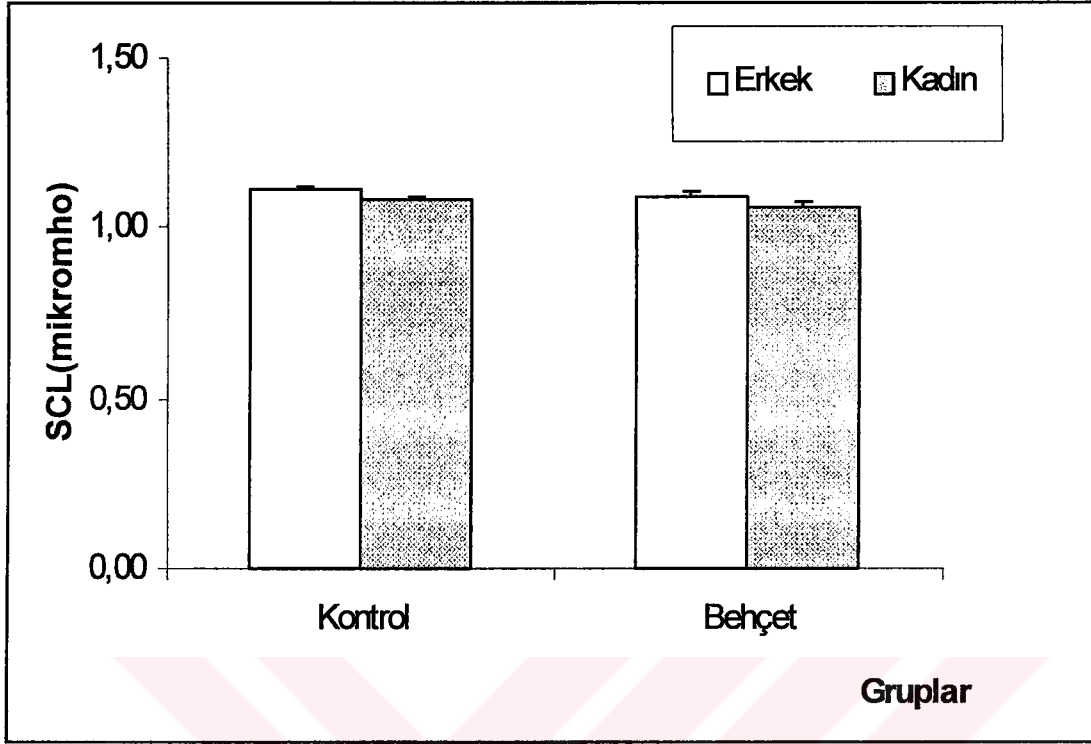
Tablo 4.2.1'de görüldüğü gibi, Behçet hastalarının SCL değerlerinde kontrol grubu değerlerine göre azalma gözlenmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilen cinsiyete bağlı SCL değişkenliği çalışmamızda gözlenmemiştir (Tablo 4.2.2.).

Tablo 4.2.2. Kontrol grubu bireyler ve Behçet hastalarının cinsiyete bağlı ortalama SCL değerleri.

	Erkek	Kadın	t	p
Kontrol grubu	1.11 \pm 0.17 (n=4)	1.08 \pm 0.33(n=9)	-0.449	0.062
Behçet grubu	1.09 \pm 0.19 (n=4)	1.06 \pm 0.31 (n=9)	-0.475	0.646

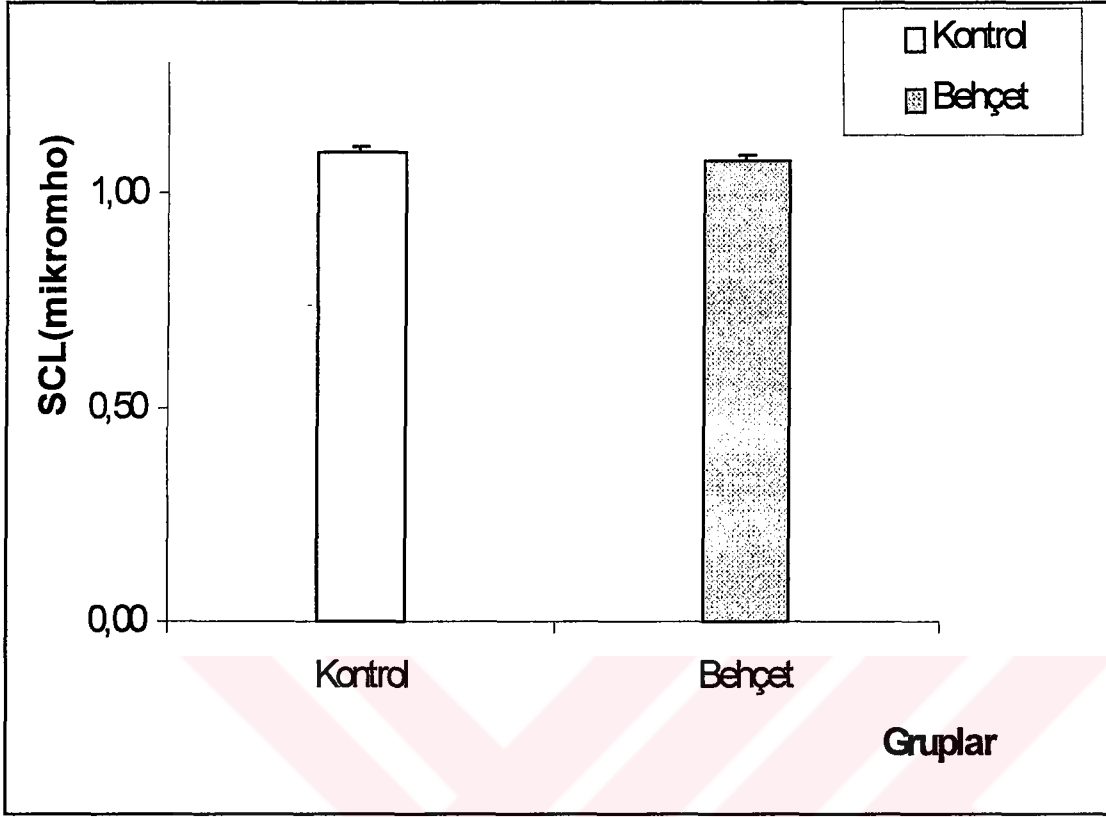
Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

*SCL değerleri, μ mho



Şekil 4.2.1 Kontrol grubu bireylerin ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

Değerler ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir



Şekil 4.2.2. Kontrol grubu bireylerin ve Behçet hastalarının ortalama SCL değerlerinin karşılaştırılması.

Değerler ortalama±standart hata olarak gösterilmiştir

5.TARTIŞMA

5.1. Behçet Hastalarındaki UP ve OİP değişiklikleri

Çalışmada, Behçet hastalarının EEG-OİP kayıtları değerlendirildiğinde; kayıt alınan Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinin hepsi için kontrol grubuna göre P300 bileşenin latansında uzama, genliğinde azalma gözlenmiştir. P300 latansında uzama; Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar, multipl laküner infarktlar, toksik ve metabolik ensefalopatiler, Huntington hastalığı, MS, insan immün yetmezlik virus enfeksiyonu ve şizofrenide, P300 genliğinde azalma; şizofreni, kronik alkolizm ve depresyonda rapor edilmiş olup, P300 latansındaki değişikliklerin, hastalığın ilerlemesi ya da remisyonunun hassas bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (141). Özellikle de klinik belirti ve semptomların kuşku olduğu veya hastanın koopere olmadığı durumlarda, sinir sistemi anormalliklerini gösteren objektif bir bulgu olduğu açıklanmıştır. Ayrıca "sessiz" ya da "subklinik" lezyonları gösterebilmeleri nedeniyle, klinik fonksiyonların normal olduğu durumlarda da traktuslardaki elektriksel anormalliklerin tespit edilmesinde faydalıdır (1,2,141). Çalışmamızda da Behçet hastalarında P300'ün genlik ve latansında anlamlı değişikliklerin belirlenmiş olması; P300 değerlendirmesinin Behçet hastalığında da hastalığın ilerlemesi ve subklinik lezyonlar hakkında ışık tutacak bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Ancak UP'ler; BAEP, VEP incelemeleri nörolojik bulgusu olmayan Behçet hastalarında çalışılmış ve anormal sonuçlar bulunmuş olmasına karşın. AEP, OİP özellikle de; P300 değişiklikleri çok nadir çalışılmıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarını yorumlarken literatür sonuçları ile karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Behçet hastalarında P300 ile ilgili tek çalışma Keçeci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (141). Keçeci ve arkadaşları Cz bölgesinden yaptıkları kayıtlarda Behçet hastaları için P300 latansında anlamlı bir uzama bildirirken genlikteki azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise kayıt alınan Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinde Behçet hastalarının P300 latansında uzama, genliğinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bulgularımıza göre, Behçet hastalarının P300 latansının kontrole göre uzamış olması Keçeci ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu iken, P300 genliğindeki değişim için benzer uyum görülmemektedir. Ancak

Keçeci ve arkadaşları, genlik ölçümünü pikten-pike ve N2-P3 şeklinde yapmışlardır. Oysa N2 ve P3 bileşenlerinden her ikisi de ayrı ayrı değişken iken birindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamsız olmasının diğer değişkendeki önemli bir değişimi bozacağı kesindir. Çalışmamızda uyaran öncesi sıfır çizgisine göre genlik ölçümü yapılmış olması nedeniyle sonuçlarımızın daha güvenilir olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda N1, P2, N2 latansları Behçet hastalarında N1 için P3 bölgesi ve P2 için P4 bölgesi, dışında kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış, ancak genliklerdeki azalma sadece P2 için anlamlı düzeyde gerçekleşmiştir. UP'lerinin ekzojen bileşeni olan N1, P2 ve N2 bileşenlerinin uyaranın fiziksel özelliklerinden etkilendiği bilinmektedir (26). Bu durumda N1, P2, N2 bileşenlerinin latanslarının sırası ile Fz, Cz, P4; Fz, Cz, P3; Fz, Cz, P3, P4 bölgelerinden alınan kayıtlarda uzamış olması Behçet hastalarında uyarıyı algılama hassasiyetinde bir zayıflamanın olduğunu işaret etmektedir. Ancak; N1, P2, N2 latanslarındaki uzamaların kayıt bölgelerine göre farklılık göstermesi bu bileşenlerin orjinlerinin farklılığını düşündürse dahi, bu konuda açıklayıcı bilgiler vermek için daha ileri çalışmaların yapılmasının gerekliliği kesindir.

Nörolojik olguların klinik göstergeleri bulunmayan hastalarımızda; P300 latansının uzaması ve genliğinin azalmasının yanısıra, UP bileşenleri N1, P2, N2'nin latanslarının sırası ile Fz, Cz, P4; Fz, Cz, P3; Fz, Cz, P3, P4 bölgelerinde uzamasının ve kayıt alınan tüm bölgelerde P2 genliğinin azalmasının küçük kan damarlarındaki muhtemel vaskülitler nedeniyle bozulmuş nöronal aktiviteyle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak bulgularımız bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde; Behçet hastalarında kognitif fonksiyonların zayıfladığı, P300 latansı ve genlik ölçümlerinin, Behçet hastalığındaki subklinik nörolojik gelişmelerin bir göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çünkü; SPECT çalışmalarında, nörolojik bulgular gösteren ve göstermeyen hastalarda özellikle frontal bölgelerde olmak üzere, beyin kan akımının azaldığı gözlenmiştir (141) ve bu bulgu yorumumuzu destekler yöndedir. Daha önceki çalışmalarda da benzer şekilde nörolojik bulgular göstermeyen Behçet hastalarının sırasıyla % 31, %25, %28'inin anormal BAEP, VEP ve MEP değerlerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca Behçet hastalığında; pramidal ve ekstrapiramidal semptomlar, beyin sapı lezyonları, psodotümör serebri vb. bulgular sıklıkla görülür. Tipik olarak hastalığın vaskülit ve intrakraniyal damarların blokajından dolayı MS'yi taklit eden bir seyir gösterebileceği ve bu vakalarda Behçet hastalığı serebrovasküler hastalık gibi görülebileceği bildirilmektedir (141).

5.2. Behçet hastalarındaki EDA değişiklikleri

Çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgular gerek hasta gerekse kontrol grubunda SCL değerleri için erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını göstermektedir ve genel olarak, kadınlarda ter bezi aktivitesinin ve kanal akışının erkeklerden daha az olduğu ve kadınların terleme ile ilgili farmakolojik uyarılara daha düşük ter yanıtı verdiği, erkeklerin kadınlardan daha çok terlediği bildirilmektedir (82). Paralel bağlı devrelerde devrenin toplam direncinin, rezistörlerin dirençlerinin terslerinin toplamına eşit olması ve ter bezlerinin deri direnci oluşturan paralel bağlı devreler olması nedeni ile ($1/R = 1/R_1 + 1/R_2 + \dots + 1/R_n$) ter bezlerinin aktivitesi ile deri direnci negatif ilişkilidir. Bu nedenle de SRL ve SCL arasında ters ilişki bulunmaktadır. Bu açıklamaların ışığında, ter bezi aktivitesi ve terlemenin kadınlarda erkeklerden az olmasına bağlı olarak, SCL'nin kadınlarda daha düşük olması beklenir. Cinsiyetin EDA üzerine olan etkisini, dolaylı olarak, ter kanallarında Na'un reabsorpsiyonunu sağlayan aldosteronu inhibe etmesi nedeni ile progesterona bağlayan ve erkeklerde günlük progesteron alınmasının SCL'yi etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır (78,82). Literatürde SCL ile cinsiyet arasında bir ilişkinin olduğu (87). Ancak; Freedman ve arkadaşları (142), kadınlardaki ekrin ter bezi sayısının erkeklerdekinden fazla olmasına

rağmen, aktif ekrin ter bezi sayısının erkek ve kadınlarda eşit olduğunu ileri sürmektedirler. Freedman ve arkadaşlarının açıkladığı bu bilgi SCL için gerek kontrol gerekse Behçet grubunda kadınlarla erkekler arasında fark olmadığı yönündeki bulgularımızı desteklemektedir. Behçet hastalarının SCL değerleri kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda; EDA'nın SCL parametresi için kontrol grubu ile Behçet hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamaması nedeni ile EDA'nın SCL parametresinin Behçet hastalarında subklinink lezyonların belirlenmesi ve hastalığın seyrini değerlendirmek için bir belirleyici olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

6.1. UP Sonuçları

Çalışma, 21- 43 yaş arasındaki 15 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubu bireylerde ve Behçet hastalarında standart uyarana karşı elde edilen N1, P2, N2 ve hedef uyarana karşı elde edilen olay ilişkili P300 potansiyellerinin latans ve genlik değerleri açısından aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Behçet hastalarından hedef uyarana karşı elde edilen P300 latanslarında Fz, Cz ,P3, P4 bölgelerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzama belirlenirken, P300 genlik değerleri de Fz, Cz ,P3, P4 kayıt bölgelerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır.

2. Fz, Cz ,P3, P4 kayıt bölgelerinde standart uyarana karşı elde edilen N2 bileşeninin latans değerleri için Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzama belirlenmiştir. N2 genlik değeri için ise çalışılan Fz ,Cz, P3 ve P4 kayıt bölgelerinde Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

3. P2 latansının; Fz, Cz ,P3 bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığı belirlenirken P4 bölgesinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır. P2 genlik değerinin Fz, Cz ,P3, P4 bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir.

4. N1 latansı için Fz, Cz ,P4 bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubu değerlerine göre anlamlı düzeyde bir uzama belirlenirken P3 bölgesinde N1 latansındaki uzamanın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. N1 genlik değeri için Fz ,Cz, P3 ve P4 kayıt bölgelerinde Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuçta; nörolojik muayenede patolojik bulgusu olmayan Behçet hastalarında gözlenen uzamış P300 latansı ve azalmış P300 genliği, MSS'deki küçük kan damarlarında gelişen vaskülitlere bağlı bozulmuş nöronal aktivitenin olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle de Behçet hastalığında P300 latansı ve genlik ölçümlerinin subklinik nörolojik patolojilerin belirlenmesinde hastalığın prognozu ve tedavisinin değerlendirilmesinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

6.2. EDA Sonuçları

EDA bulgularının değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Hasta ve kontrol grubunda SCL değerleri için erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2. Kontrol grubu değerine göre Behçet hastalarının ortalama tonik (uyarı verilmeden elde edilen) SCL değerinde azalma gözlenmiş ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Behçet hastalarında, EDA çalışmaları sonuçları SCL değerlerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığını göstermiştir. Bu nedenle EDA parametrelerinin Behçet hastalığında bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılamayacağı kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA UYARILMA POTANSİYELİ (UP) VE ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA) DEĞİŞİKLİKLERİ

Çalışma; yaşları 21-43 arasında olan 15 Behçet olgusu (5 erkek, 10 kadın) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere aynı yaş grubundan 15 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan kişiler; psikiyatrik, nörolojik, radyolojik ve odyolojik açıdan değerlendirilip, psikiyatrik ve nörolojik bozukluğu ve işitme kusuru olmayan, MRI'da beyinde lezyon belirlenmeyen kişiler araştırmaya dahil edilmiştir. Kişilerin kayıt öncesinde en az 4 günlük süre boyunca MSS üzerinde etkili, alkol, kafein ve benzeri herhangi bir ilaç kullanmamış olmasına özen gösterilmiştir. EEG-UP kayıtları Ag-AgCl elektrotlar kullanılarak internasyonal 10-20 sistemine göre Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinden alınmıştır. Kayıt sırasında kişi kayıt sistemi dışında sesten izole bir odada hareketsiz oturtulmuş, gözlerini açık tutup bir noktaya sabitlemesi istenmiştir. Uyarı modeli olarak standart ODDBALL paradigması uygulanmıştır. İşitsel uyarı başa yerleştirilen bir kulaklık aracılığıyla her iki kulağa birden 70 dB' lik ses şiddeti seviyesinde uygulanmıştır. Nadir verilen (%20 oranında) hedef uyarı 2000 Hz tonda, sık olan (%80 oranda) standart uyarı ise 1000 Hz tonda ve uyarılar arası 2 saniye olacak şekilde bir uyarı modeli kullanılmış ve subjelerin nadir gelen uyarıları sayması istenmiştir.

Behçet olgularında hedef uyarıya karşı elde edilen P300 bileşenlerinin latans değerleri Fz, Cz, P3 ve P4 bölgelerinde kontrol grubu değerlerine göre anlamlı düzeyde bir uzama gösterirken, genlik değerleri de çalışılan kayıt bölgelerinde kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştır. Benzer şekilde; Behçet hastalarının N1 latansı için Fz, Cz, P4 bölgelerinde, P2 latansı için Fz, Cz, P3 bölgelerinde, N2 latansı için Fz, Cz, P3, P4 bölgelerinde anlamlı bir uzama belirlenmiştir. Değerlendirilen UP bileşenlerinin genlikleri için Behçet hastaları ile kontrol grubu bireylerin değerleri karşılaştırıldığında sadece P2 genliğinin tüm kayıt bölgelerinde Behçet hastalarında anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda, Behçet hastalarının P300 latansındaki uzama ile birlikte, P300 genliğindeki azalmanın istatistiksel anlamlılık göstermesi; OIP'li P300 bileşeninin

Behçet hastalığında subklinik lezyonların belirlenmesi için nörofizyolojik bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, EDA bulgularımız gerek hasta gerekse kontrol grubunda deri iletkenlik seviyesinde erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını göstermektedir. Bulgularımız, kontrol grubuna göre Behçet hastalarının SCL değerlerinde azalma olduğunu göstermiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle de, EDA'nın SCL parametresinin Behçet hastalarında subklinik lezyonların belirlenmesinde birdeğerlendirme yöntemi olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür.



8. SUMMARY

EVOKED POTENTIAL (EP) AND ELECTRODERMAL ACTIVITY (EDA) CHANGES IN BEHÇET'S DISEASE

Fifteen Behcet's disease patients without neurologic findings and fifteen healthy volunteers were accepted for the study. Prior to recordings the people in the study were subjected to psychiatric, neurologic and radiologic examination and also they were asked to refrain from alcohol, caffeine and other drug for at least four days. EEG-UP was recorded at the Fz, Cz, P3 and P4 electrode sites of the international 10-20 system using Ag-AgCl disc electrodes. The subjects were familiarized with the testing equipment and procedure. During recording session they sat a comfortable chair in a sound-proof and air conditioned room separate from recording equipment (isolated room) and were monitored via a camera system placed in the room. They were asked not to move, or speak or blink too much and to look at a fixed point on the floor. Each subject was presented with binaural tones (70 dB SPL) with an interstimulus intervals of 2 sec. The 2000 Hz tone given at a regularly low presentation rate (20 %) served as the target stimulus and the 1000 Hz tone given at a high rate (80 %) as the non-target stimulus. The session was stopped when the number of the presented target stimuli reached 20 and hence 80 non-target stimuli were presented for each session. The subject was asked to count the rare stimulus (target stimulus). Wave forms were collected and averaged off-line by a computer system, which also controlled stimulus presentation. Twenty responses to target stimuli were averaged at each location.

In our patients with BD without clinical signs of neurologic involvement, prolonged latencies and reduced amplitudes of P300 were observed. Also prolonged latencies of N1, P2, N2 were observed respectively at Fz, Cz, P4; Fz, Cz, P3 and all electrodesites. But it was observed that only amplitude of P2 reduced at all electrodesites in BD patients.

In conclusion, our results prolonged latencies and reduced amplitudes of P300 in BD patients without neurologic findings indicate that the P300 components of ERPs may reflect subclinical neurologic involvement in BD and may aid the early diagnosis of neuro-Behçet's disease.

It was determined that SCL parameter of EDA was not affected by both sex that there was no relationship between Behcet's patients and control group.

It is thought that SCL parameter of EDA may not reflect subclinical involvement in BD.



9. KAYNAKLAR

1. **Parisi L, Terracciano ME, Valente GO, et al.** Pre-symptomatic neurological involvement in Behcet's disease the diagnostic role of magnetic transcranial stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996; 101,42-47.
2. **Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, et al.** Brain stem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behcet's syndrome. *Jpn J Psychiat* 1989; 43;191-200.
3. **Carpenter RHS.** *Neurophysiology* (2nd ed). London Edward Arnold, 1990; pp 49-86.
4. **Ganong WF.** *Review of Medical Physiology* (17th ed). New Jersey: Prentice Hall 1995; pp 43-44, 122-124, 174-202.
5. **Guyton AC, Hall JE.** *Textbook of Medical Physiology* (9th ed). WB Saunders Company, Philadelphia 1996; pp 565-620.
6. **Ungan P.** Kedi beyninin görsel yapıları arasındaki elektroensefalografik çakışma: spontan aktivite – görsel uyarılma potansiyelleri. Doçentlik tezi, Hacettepe Üniversitesi Biyofizik Enstitüsü, Ankara 1979; ss 1-40.
7. **Pehlivan F.** *Biyofizik*. Hacettepe Taş, Ankara 1997; ss 147-158.
8. **Towe AL.** Electrophysiology of the cerebral cortex consciousness. In: Ruch TC, Patton HD, Woodbury JW, and Towe AL (eds), *Neurophysiology*. WB Saunders, Philadelphia and London 1965; pp 455-464.
9. **Niedermeyer N.** Historical aspects. *electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields* (3rd ed). Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds.). Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 1-14.
10. **Başar E.** Nöron ve nöron topluluklarından entegratif nörofizyolojiye. *Beyin Dinamiği Multidisipliner, Lisansüstü Yaz Okulu Ders Notları*, Diyarbakır, 1999; ss 1-29.

11. **Prensky AL, Coben LA.** Electroencephalography. In: Baker AB, Joynt RJ (eds), Clinical Neurology Volume 1. Harper and Row Publishers, Philadelphia 1987; pp 1-143.
12. **Aminoff MJ.** Electroencephalography: General principles and clinical applications. In: Electrodiagnosis in Clinical Neurology (3rd ed). Aminoff MJ (ed.). Churchill Livingstone, New York 1992; pp 41-91.
13. **Kellawy P.** An Orderly approach to visual analysis. In: Dally DD, Pedly TA (eds), Current Practise of Clinical Electroencephalography. Raven Press Ltd, New York 1990; pp 139-199.
14. **Adams DR, Victor M.** Special technigues for neurologic diagnosis. In: Adams DR (ed), Principles of Neurology. Monotype Composition Company, USA 1993; pp 22.
15. **Martin JH.** The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER, Swartz JH, Jessel TM (eds), Principles of Neural Science. Elsevier, New York 1991; pp 777-791.
16. **Başar E.** EEG-Brain Dynamics. Elsevier / North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1980; pp 9-152.
17. **Lopes da Silva FH.** Dynamics of EEGs as signals of neuronal populations: Models and theoretical considerations. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds.). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields (3rd ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 63-77.
18. **Özesmi Ç.** Sinir sisteminin elektrofizyolojisi ve kayıt yöntemleri. Beyin Dinamiği Multidisipliner Lisansüstü Yaz Okulu Ders Notları, Diyarbakır, 1999; ss 1-15.
19. **Tükel K.** Klinik Elektroensefalografi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul 1980; ss 27-59.
20. **Başar E.** Structural organization of the brain and its electrical signals. In: Başar E. (ed), EEG-Brain Dynamics. Elsevier/ North-Holland Biomedical, Amsterdam, New York, Oxford 1980; pp 61-101.

21. **Dawson GD.** A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J Physiol* 1951; 115: 2-3.
22. **Glueck BC, Ford MR, Moly MA.** Computer analysis of the electroencephalogram. *Psychiatric Annals* 1988; 18: 236-245.
23. **Lopes da Silva FH.** Event-related potentials: Methodology and quantification. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (3rd ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 877-886.
24. **Regan D.** *Human brain electrophysiology.* Elsevier, Amsterdam 1989; pp 195-245.
25. **Sayers BA, Beagley HA, Henshall WR.** Mechanism of auditory evoked responses. *Nature* 1974; 247: 481-483.
26. **Goodin D S.** Event-related (endogenous) potentials. In: Aminoff MJ (ed), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology.* Churchill Livingstone, New York 1992; pp 627-648.
27. **Hollowell D.** Electric response audiometry with special reference to the vertex potentials. In: Keidel WD, Neff WD (eds), *Handbook of Sensory Physiology Volume 3.* Springer – Verlag, Berlin Heidelberg, New York 1976; pp 85-105.
28. **Brandies D, Lehmann D.** Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia.* 1986; 24(1): 151-168.
29. **John ER, Schwartz EL.** The neurophysiology of information processing and cognition. *Annu Rev Psychol* 1978; 29: 1-29.
30. **Hillyard SA, Kutas M.** Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Psychol* 1983; 34: 33-61.
31. **Polich J.** Habituation of P300 from auditory stimuli. *Psychobiology* 1989; 17(1): 19-28.
32. **Picton TW.** The P300 wave of the human event-related potential. *J Clinical Neurophysiol* 1992; 9(4): 456-479.

33. **Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al.** Subcortical correlates of the P300 potential complex in man to auditory stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 64: 199-210.
34. **Naatanen R.** The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav Brain Sci* 1990; 13: 201-288.
35. **Süer C, Gölgeli A, Yılmaz A.** Görsel ve işitsel uyarım teknikleri. *Beyin Dinamiği Multidisipliner Lisansüstü Yaz Okulu Ders Notları*, Diyarbakır 1999; ss1-9 .
36. **Celesia GG.** Visual evoked potentials in clinical neurology. In: Aminoff MJ (ed), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, New York 1992; pp 467-490.
37. **Emerson RG, Pedly TA.** Somatosensory evoked potentials. In: Dally DD, Pedly TA (eds), *Current Practise of Clinical Electroencephalography*. Raven Press Ltd., New York 1990; pp 679-705.
38. **Picton TW.** Auditory Evoked Potentials. In: Dally DD and Pedly TA (eds), *Current Practise of Clinical Electroencephalography*. Raven Press Ltd, New York 1990; pp 625-678.
39. **Pfefferbaum A, Ford JM, Wanegrat BG, et al.** Clinical application of the P3 component of event-related potentials. Normal aging. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 59:85-103.
40. **Adler G, Adler J.** Auditory stimulus processing at different stimulus intensities as reflected by auditory evoked potentials. *Biol Psychiat* 1991; 29:347-356.
41. **Stockard JJ, Pope- Stockard JE, Sharbrough FW.** Brainstem auditory evoked potentials in neurology: methodology, interpretation and clinical application. In: Aminoff MJ (ed), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, New York 1992; pp 503-535.
42. **Goodin D, Desmedt J, Maurer K, et al.** IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 91: 18-20.

43. **Hallowell D.** Electric response audiometry with special reference to the vertex potentials. In: Keidel WD Neff WD (eds), handbook of sensory physiology Volume 3. Siproinger- Verlag, Berlin Heidelberg, New York 1992; pp 627-648.
44. **Sutton S, Braren M, Zubin J, et al.** Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-1188.
45. **Karniski W, Blair Rc.** Topographical and temporal stability of the P300. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 72: 373-383.
46. **Ruchkin Ds, Sutton S, Mahaffey D.** Functional differences between members of the P300 complex: P3e and P3b. *Psychophysiology* 1987; 24(1): 87-103.
47. **Kropotov Jd, Ponomarev Va.** Subcortical neuronal correlates of component P300 in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 78: 40-49.
48. **Magliero A, Bashore TR, Coles MGH, et al.** On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology* 1984; 21(2): 171-186.
49. **Molnar M, Skinner JE, Csepe V, et al.** Correlation dimension changes accompanying the occurrence of the mismatch negativity and the P3 event-related potential component. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995; 95: 118-126.
50. **Pauli P, Lutzenberger W, Birbaumer N, et al.** Neurophysiological correlates of mental arithmetic. *Psychophysiology* 1996; 33: 522-529.
51. **Harrison JB, Buchwald JS.** Aging changes in the cat P300 mimic the human. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985; 62: 227-234.
52. **Kutas M, Iragui V, Hillyard SA.** Effects of aging on event-related brain potentials (ERPs) in a visual detection task. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 92: 126-139.
53. **Van Petten C, Senkfor AJ.** Memory for words and novel visual patterns: Repetition, recognition, and encoding effects in the event-related brain potential. *Psychophysiology* 1996; 33: 491-506.

54. **Sutton S, Ruchkin DS.** The late positive complex: Advances and new problems. *Ann NY Acad Sci* 1984; 425: 1-23.
55. **Squires NK, Squires KC, Hillyard SA.** Two varieties of long-latency positive wave evoked by unpredictable stimuli in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975; 38: 387-401.
56. **Polich J.** P300 in clinical applications: Meaning, method, and measurement. *Am J EEG Technol* 1991; 31: 201-231.
57. **Donchin I, Coles MG.** Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 1988; 11: 357-374.
58. **Pritchard WS, Brandt ME, O'Dell TJ, et al.** Individual differences in visual event-related potentials: P300 cognitive augmenting / reducing parallels N100 sensory augmenting / reducing. *Intern J Psychophysiol* 1985; 3: 49-56.
59. **Fabiani M, Karis D, Donchin E.** P300 and recall in an incidental memory paradigm. *Psychophysiology* 1986; 23(3): 298-308.
60. **Polich J, Heine MRD.** P300 topography and modality effects from a single stimulus paradigm. *Psychophysiology* 1996; 33: 747-752.
61. **Polich J.** P300, probability, and interstimulus interval. *Psychophysiology* 1990; 27(4): 396-403.
62. **Johnson R.** For distinguished early career contribution to psychophysiology: Award address, 1985. A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 1986; 23(4): 367-384.
63. **Halgren E, Squires NK, Wilson C, et al.** Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210: 803-805.
64. **McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, et al.** Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci* 1989; 9: 4253-4268.

65. **Smith ME, Halgren E, Sokolik M, et al.** The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 76: 235-248.
66. **Johnson R.** Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: A normative study. *Psychophysiology* 1989; 26: 651-667.
67. **Knight RT, Scabini D, Woods D, et al.** Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P300. *Brain Res.* 1989; 502: 109-116.
68. **Hillyard SA, Squires KC.** Evoked potential correlates of auditory signal detection. *Science* 1971; 172: 1357-1360.
69. **Sidman RD, Ford, Ramsey G, et al.** Age-related features of the resting and P300 auditory evoked responses using the dipole localization method and cortical imaging technique. *J Neurosci Meth* 1990; 33: 23-32.
70. **O'Donnell BF, Friedman S, Squires NK, et al.** Active and passive P3 latency in dementia: Relationship to psychometric, electroencephalographic, and computed tomographic measures. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1990; 3(3): 164-179.
71. **ZİLELİ M.** Nöroşirürjide Elektrofizyolojik Monitörleme Teknikleri. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir 1994; pp 3-33.
72. **Başar E, Gönder A, Özesmi Ç, et al.** Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials I. Some computational methods for the analysis of electrical signals from the brain. *Biol Cybern* 1975; 20:137-143.
73. **Montagna W, Ellis RA, Silver A.** Eccrine sweat glands and eccrine sweating. *Advances in Biology of Skin Vol:3*, Pergamon press 1962; pp 6-25, 127-150, 1-5.
74. **Murat A.** Klinik Dermatoloji ve Veneroloji. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları no:45, İstanbul 1982, ss 3-9.
75. **Tat LA.** Deri ve Zührevi Hastalıklar. Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Yayınları, sayı:321, Ankara 1970; ss 3-12.

76. **Bouscein W, Baltissen R, Euler M.** Dependence of skin conductance reactions and skin resistance reactions upon previous level. *Psychophysiology* 1984; 21:212-218.
77. **Yamamoto K, Kaneko H.** Sequential changes of skin conductance activity in rats after intraventricular administration of 6-Hydroxydopamine. *Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat* 1986; 10: 723-728.
78. **Prokasy WF, Raskin DC.** Electrodermal activity in psychological research. Academic press, 1973; pp 1-123.
79. **Bouscein W.** Electrodermal activity. New York Plenum Press. 1992.
80. **Cirelioğlu E.** Genel histoloji, hücre ve dokular. Beta basım İstanbul, 1975; ss 190-191.
81. **Barry RJ, Moroney R, Orlebeke JF, Viries J.** HGMI. A Research oriented portable heart rate and galvanic skin response monitor. *Int J Psychophysiol* 1991; 11:161-165.
82. **Erdal S, Arslan A, Koçak Ş, ve ark.** Yaş ve cinsiyetin bazal deri potansiyeli ve deri potansiyeli yanıtlarına etkisi.
83. **Martin I, Venables PH.** Mechanisms of palmar skin resistance and skin potential. *Psychol Bull* 1996; 65: 347-357.
84. **Wilcott RC.** Arousal sweating and electrodermal phenomena. *Psychol Bull* 1967; 67: 58-72.
85. **Yamamoto K.** Biological significance of the central noradrenergic system: A study of skin conductance response and cochlear evoked potential. In: Ininove S, Borbely AA (eds). *Endogenous sleep substances and sleep regulation. Taniguchy Symposia on Brain Science No-8, Tokyo 1986; pp 249-258.*
86. **McCleary RA.** The nature of the galvanic skin response. *Psychol Bull* 1950; 47: 97-113.
87. **Montagu JD, Colles EM.** Mechanisms and measurement of the galvanic skin response. *Psychol Bull* 1965; 65:261-277.

88. **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.
89. **Bartfai A, Edman G, Levander SE, et al.** Bilateral skin conductance activity, clinical symptoms and csf monoamine metabolite levels in unmedicated schizophrenics, differing in rate of habituation. *Biol Psychol* 1984; 18:201-218.
90. **Bengesson M, Loestrom JB, Malmqvist A.** Skin conductance response during spinal analgesia. *Acta Anaesth Scand* 1985; 29:67-71.
91. **Edelberg R.** The effects of initial levels of sweat duct filling and skin hydration on electrodermal response amplitude. *Psychophysiology* 1983; 20:550-557.
92. **Noble P, Lader M.** The symptomatic correlates of the skin conductance changes in depression. *J Psychiat Res* 1971; 9: 61-69.
93. **Sonoda H, Ikenoue K, Yokota T.** Periagueductal gray inhibition of viscerointercostal and galvanic skin reflexes. *Brain Res* 1986; 369: 91-102.
94. **Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, et al.** Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects. *Acta Anaesth Scand* 1987; 76:28-36.
95. **Harrison J.** The behaviour of the palmar sweat glands in stress. *J Psychosomatic Res* 1964; 8:187-191.
96. **Lykken DT, Venables PH.** Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971; 8: 656-671.
97. **Miller RD.** Silver-silver chloride electrodermal electrodes. *Psychophysiology* 1968; 5: 92-96.
98. **Katz R.** Unconfounded electrodermal measures in assessing the aversiveness of predictable and unpredictable shocks. *Psychophysiology* 1984; 21:452-458.

99. **Mirkin AM, Coppen A.** Electrodermal activity in depression: Clinical and biochemical correlates. *Brit J Psychiat* 1980; 137:93-97.
100. **Isamat F.** Galvanic skin responses from stimulation of limbic cortex. *J Neurophysiol* 1961; 4: 176-181.
101. **Mahon ML, Iacono WG.** Another look at the relationship of electrodermal activity to electrode contact area. *Psychophysiology* 1987; 24: 216-221.
102. **Iacono WG, Roshi D, Lacoste D.** Electrodermal activity in patients with huntingtons disease and their progeny. *Psychophysiology* 1987; 24: 522-527.
103. **Gruzelier J, Eves F.** Rate of habituation of electrodermal orienting responses: a comparison of instructions to stop responding count stimuli, or relax and remain indifferent. *Intern J Psychophysiol* 1987; 4: 289-291.
104. **Gruzelier JH, Venables PH.** Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1972; 155:277-287.
105. **Boyd GM, Maltzman I.** Bilateral asymetry of skin conductance responses during auditory and visual tasks. *Psychophysiology* 1983; 20:196-203.
106. **Boyd GM, Maltzman I.** Effects of cigarette smoking on bilateral skin conductance. *Psychophysiology* 1984; 21: 334-341.
107. **Gruzelier J, Manchanda R.** The syndrome of schizophrenia: relations between electrodermal response, lateral asymetries and clinical ratings. *Brit J Psychiat* 1982; 141:488-495.
108. **Iacono WG, Lykken DT.** The effects of instructions on electrodermal habituation. *Psychophysiology* 1983; 20: 71-80.
109. **Yamamoto K, Hagino K, Moroji T, et al.** Sequential changes of skin conductance activity in rats after intraventricular administration of 6-Hydroxydopamine. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1986; 10: 723-728.

110. **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.
111. **Yokota T, Sato A, Fujimori B.** Analysis of inhibitory influence of bulbar reticular formation upon sudomotor activity. *Psychophysiology* 1962; 11: 145-154.
112. **Cannon TD, Fuhrmann M, Mednick SA, et al.** Third ventricle enlargement and reduced electrodermal responsiveness. *Psychophysiology* 1988; 25: 153-156.
113. **Hudgahl K.** Hemispheric asymmetry and bilateral electrodermal activity recordings: a review of the evidence. *Psychophysiology* 1984; 21: 371-393.
114. **Edelberg R, Burch N.** Skin resistance and galvanic skin response. 1962; 7: 163-169.
115. **Christie MJ, Venables PH.** Effects on "basal" skin potential level of varying the concentration of an external electrolyte. *J Psychosom Res* 1971; 15: 343-348.
116. **Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, et al.** Bilateral electrodermal activity in anticipation of sensorimotor tasks. *Psychophysiology* 1988; 25: 185-191.
117. **Johnson LC, Corah NL.** Racial differences in skin resistance. *Science* 1962; 139: 766-767.
118. **Wang GH, Stein P, Brown VW.** Brainstem reticular system and galvanic skin reflex in acute decerebrate cats. *Psychophysiology* 1956; 24: 350-355.
119. **Kronholm E, Hyypä MT, Jula A, Toikka T.** Electrodermal lability and hypertension. *Int J Psychophysiol* 1996; 23(1-2):129-136.
120. **Dolu N, Süer C, Özesmi Ç, Keleştimur F, Esel E.** Electrodermal activity in nonmedicated hyperthyroid patients having no depressive symptoms. *Biol Psychiat* 1997; 42(11): 1024-1029.

121. **Weitkunat R, Bührer M, Sparrer B.** Cortical initiation of phasic electrodermal activity. *Int J Psychophysiol* 1990; 9:303-314.
122. **Qiao ZG, Vaeroy H, Morkrid L.** Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J Rheumatol* 1991; 18(9):1383-1389.
123. **Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR.** Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55:902-908.
124. **Ertekin C, Ertekin N, Almış S.** Autonomic sympathetic nerve involvement in diabetic neuropathy. *Neurrol Urodyn* 1989; 8:589-598.
125. **Ghate JV, Jorizzo JL.** Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:1-18.
126. **Aşçıoğlu Ö.** Behçet Hastalığı. Ders notları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, 2001; ss 1-9.
127. **Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, et al.** Behçet Sendromu. ss 393-399.
128. **International Study Group for Behçet's Disease.** Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
129. **Tohme A, Haddad F, Ghayad E.** Neurologic manifestations in Behçet's disease. 16 cases in a cohort of 110 patients. *Ann Med Interne* 1997; 148:118-124.
130. **O'Duffy JD, Goldstein NP.** Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976; 61:17-18.
131. **Hadfield MG, Aydın F, Lipman HR, et al.** Neuro-Behçet's disease. *Clin Neuropathol* 1996; 15(5): 249-255.
132. **Gerber S, Biondi A, Dormont D.** Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology*. 1996; 38:761-768.
133. **Weshler B, Gerber S, Vidailhet M, Dormont D.** Neurologic manifestations of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150(7):555-561.

134. **Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G.** Neurophysiological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. J Neurol 1999; 246(2):113-119.
135. **Serdarođlu P.** Behçet's disease and the nervous system. J Neurol 1998; 245(4):197-205.
136. **Sakane T.** New perspective on Behçet's disease. Int Rev Immunol 1997; 14:89-96.
137. **Nishida S, Nakamura M, Honda M, et al.** Estimate of physiological variability of peak latency in single sweep P300. Electroenceph Clin Neurophysiol 1997; 104: 431-436
138. **Houlihan ME, Pritchard WS, Robinson JH.** Faster P300 latency after smoking in visual but not auditory oddball tasks. Psychopharmacology 1996; 123: 231-238.
139. **Vesco KK, Bone RC, Ryan JC, et al.** P300 in young and elderly subjects: auditory frequency and intensity effects. Electroenceph Clin Neurophysiol 1993; 88: 302-308.
140. **Giard MH, Perin F, Echallier JF, et al.** Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. Electroenceph Clin Neurophysiol 1994; 92:238-252.
141. **Keçeci H, Akyol M.** P300 in Behçet's patients without neurological manifestations. Can J Neurol Sci 2001; 28: 66-69
142. **Freedman LW, Scerbo AS, Dawson ME.** The relationship of sweat gland count to electrodermal activity. Psychophysiology 1994; 31: 196-200.