

54834

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI KİŞİLERDE VE HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA
ELEKTRODERMAL AKTİVİTE BULGULARININ İNCELENMESİ

T 54834

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Çiğdem ÖZESMİ

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DÜZENLİ MANTASYON

Dr. Nazan DOLU

UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ - 1996

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ	3
2.1.1. Tiroid Hormonlarının Oluşumu ve Sekresyonu	3
2.1.2. Tiroid Hormon Sekresyonunun Regülasyonu	9
2.1.3. Tiroid Fonksiyon Testleri	12
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri	15
2.1.5. Tiroid Bezi Hastalıkları	21
2.2. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)	23
2.2.1. Ekrin Ter Bezleri	23
2.2.2. Elektrodermal Aktivite'nin Tanımı ve Tarihçesi	25
2.2.3. Elektrodermal Aktivite Parametreleri	29
2.2.4. Elektrodermal Aktivite'yi Etkileyen Faktörler	30
2.2.5. Elektrodermal Aktivite'nin Klinik Uygulanımı	34
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. DENEY GRUPLARI	35
3.2. EDA ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	38
3.3. EDA PARAMETRELERİNİN HESAPLANMA YÖNTEMLERİ	41
3.4. TİROİD HORMONLARI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	43

3.4.1.	İmmunoradyometrik (IRMA) Yöntem ile TSH Ölçümü	43
3.4.2.	Radyoimmünassay (RIA) Yöntemi ile T₃ ve T₄ Hormonları Ölçümü	44
3.5.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	45
4.	BULGULAR	46
4.1.	DENEY GRUPLARI	46
4.2.	EDA ÖLÇÜMLERİ	47
4.2.1.	Uyarandan Bağımsız Parametreler (TONİK EDA)	47
4.2.2.	Uyarana Bağımlı Parametreler (FAZİK EDA)	52
5.	TARTIŞMA	66
5.1.	UYARANDAN BAĞIMSIZ PARAMETRELER (TONİK EDA)	66
5.2.	UYARANA BAĞIMLI PARAMETRELER (FAZİK EDA)	71
6.	SONUÇLAR	74
7.	ÖZET	77
8.	SUMMARY	79
9.	KAYNAKLAR	81

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
ŞEKİL 2.1. Tiroid hormonlarının metabolizma yolu	8
ŞEKİL 2.2. Tiroid fonksiyonlarının regülasyon şeması	9
ŞEKİL 3.1. Deneye alınan subjelerle ilgili bilgilerin ve deney sonuçlarının kaydedildiği form	37
ŞEKİL 3.2. Deney sistemi şeması	38
ŞEKİL 3.3. Şematik cevap trasesi	42
ŞEKİL 4.1. Hipertiroidili hastalarda SCL ve SCFr'nin kontrol grubu ortalamasından sapmaları	48
ŞEKİL 4.2. Cevaplı kontrol gruplarının SCL'si ile yaş arasındaki ilişki	49
ŞEKİL 4.3. SCL değerlerinin, ilaç kullanıp kullanmamalarına göre kontrol ve hipertiroidili hasta grubunda karşılaştırılması	51
ŞEKİL 4.4. Hipertiroidili hasta grubunda saptanan deri iletkenliği cevaplılık oranlarının (SCRr) kontrol grubundaki ortalamalardan sapmaları	54
ŞEKİL 4.5. Hipertiroidili hasta grubunda saptanan alışkanlık numaralarının (HN) kontrol grubundaki ortalamalardan sapmaları	54
ŞEKİL 4.6. Deri iletkenliği cevaplılık oranı (SCRr) değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması	57
ŞEKİL 4.7. Alışkanlık numarası (HN) değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre	57

karşılaştırılması

- ŞEKİL 4.8.** Kontrol grubunda ve hipertiroidili hastalarda alışkanlık numaralarının (üç cevapsızlık indeksi) dağılımı **58**
- ŞEKİL 4.9.** Hipertiroidili hastalarda ilk SCR'nin zaman bağımlı parametreleri ve SCRm'nin kontrol grubundaki ortalamalardan sapmaları **61**
- ŞEKİL 4.10.** SCROl değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması **65**
- ŞEKİL 4.11.** SCROd değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması **65**



TABLO ve RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
TABLO 2.1. Normal erişkin insanlarda tiroid hormonlarının plazma proteinlerine bağlanması	7
TABLO 4.1. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubundaki subjelerin cinsiyete göre % değerleri	46
TABLO 4.2. Kontrol ve hipertiroidili hasta gruplarında hormon değerleri	46
TABLO 4.3. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubundaki subjelerde ortalama SCL ve SCFr değerleri	47
TABLO 4.4. SCL ve SCFr parametrelerine cinsiyet ve grupların (ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta, kontrol) etkisi	50
TABLO 4.5. Grupların ortalama SCL değerleri ve karşılaştırılmaları	51
TABLO 4.6. Kontrol grubunda ve hipertiroidili hastalarda ortalama SCRr ve HN değerleri	52
TABLO 4.7. SCRr ve HN parametrelerine cinsiyet ve grupların (ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta, kontrol) etkisi	55
TABLO 4.8. Grupların ortalama deri iletkenliği cevaplılık oranı (SCRr) ve alışkanlık numarası (HN) değerleri ve karşılaştırılmaları	56
TABLO 4.9. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubunda alışkanlık numaralarının dağılımı	58
TABLO 4.10. Kontrol grubunda ve hipertiroidili hastalarda ortalama SCRm, SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd değerleri	59

TABLO 4.11.	SCRm ve zaman bağımlı parametrelere cinsiyet ve grupların (ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta, kontrol) etkisi	63
TABLO 4.12.	Grupların ortalama SCRol ve SCRd değerlerinin karşılaştırılmaları	64
RESİM 3.1.	Şekil 3.3'de şematik olarak sunulan ölçü, kayıt ve değerlendirme düzeninin görünüşü	39
RESİM 3.2.	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarında yapımı gerçekleştirilen deri iletkenlik ünitesi	39



TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bilimdalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan, çalışmamın her safhasında bilgi, eleştiri ve yardımlarını esirgemeyen hocam ve tez yöneticim, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Çiğdem ÖZESMİ' ye,

Bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sami Aydoğan, Doç. Dr. Cem Süer, Doç. Dr. Asuman Gölgeli, Doç. Dr. Nurcan Dursun'a,

Uyum içinde çalışma ortamı sağlayan manevi yardımlarını gördüğüm Sayın Yard.Doç. Bekir Çoksevim, Uzm.Dr. Meral Aşçıoğlu, Araş. Gör. Dr. Mesut Yıldırım, Araş. Gör. Dr. Ramazan Uçak, Araş. Gör. Dr. Ertuğrul Keklik, Araş. Gör. Dr. Özlem Şahin, Uzm. Alparslan Yılmaz'a

Çalışmamızda EDA kayıtlarını aldığımız hipertiroidili hastaların teşhisini ve bize ulaşmasını sağlayan E.Ü.Tıp Fak.Dahiliye Bölümü öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Fahrettin Keleştimur ve bölüm asistanlarına,

Tiroid hormonlarının ölçülmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen E.Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp Bölümü'nden Sayın Serpil Arslankaya'ya,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen eşim Özkan Dolu'ya

Araştırmamın deneylerine katılan Tıp Fakültesi 1993-1994, 1994-1995 Dönem II öğrencilerine ve Fizyoloji, Tıbbi Biyoloji ve Farmakoloji Ana Bilim Dalı personeline teşekkürü borç bilirim.

KISALTMALAR

EDA	: Elektrodermal Aktivite
EEG	: Elektroensafalogram
HN	: Alışkanlık Numarası
SCFr	: Deri İletkenliği Dalgalanma Hızı
SCRd	: Deri İletkenliği Cevap Süresi
SCRm	: Deri İletkenliği Cevap Büyüklüğü
SCRol	: Deri İletkenliği Cevap Başlama Zamanı
SCRpl	: Deri İletkenliği Cevabının Pike Çıkış Zamanı
SCRd	: Deri İletkenliği Ortalama Pikden İniş Hızı
SCRp	: Deri İletkenliği Ortalama Pike Çıkış Hızı
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin)
T₃	: Triiodotironin
T₄	: Tiroksin
μmho	: Mikromho

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ekrin ter bezlerinin aktivitesi olan Elektrodermal Aktivite (EDA), oryantasyon cevabının bir komponentidir ve santral bilgilenme süreci ile dikkat mekanizmalarını yansıtır. Tonik aktivite olarak adlandırılan dinlenme deri iletkenlik seviyesi (SCL) ve bu seviyede oluşan spontan dalgalanmalar (SCFr) otonomik ve kortikoretiküler uyanıklık sürecini yansıtmaktadır. Ses , ışık, derin inspirasyon gibi uyaranlara cevap olarak deri iletkenlik seviyesinde oluşan değişiklikler fazik aktivitedir ve deri iletkenlik cevabı (SCR) olarak adlandırılır (1). Uyarının tekrar tekrar verilmesi,deri iletkenlik cevabının amplitüdünün giderek azalması veya kaybolmasına neden olur. Bu fenomen, cevabın alışkanlığı (habituation) olarak isimlendirilir (2). Oryantasyon cevabının diğer komponentlerine ek olarak (parmak nabız amplitüdü, kalp hızı, EEG), yukarıda bahsedilen deri iletkenliği ile ilgili bu fizyolojik tanımlamalar da, psikofizyolojik çalışmalarda geniş kullanım alanı bulmaktadır.

Literatürde, EDA, bir ölçüm yöntemi olarak, büyük çoğunlukla psikofizyolojik alanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca az sayıda çalışmada, Huntington koresi (3), migren(4), otoimmün vitiligo ve primer otoimmün hipotiroidi (5) gibi hastalıklarda EDA değişiklikleri incelenmiştir.

EDA, tirotoksik hipertiroidili hastalarda 1972 yılında Morakinyo ve arkadaşları (6), 1982' de Marcisz (7) tarafından çalışılmış ve deri iletkenlik seviyesinin arttığı bulunmuştur. Marcisz tirotoksik hipertiroidili hastaların

yanısıra hipotiroidili hastalarda da çalışmış ve deri iletkenlik seviyesinin azaldığını saptamıştır (7).

Tiroid hormonlarının aşırı salınımı sonucu hem sempatik otonomik disfonksiyon, hem de psikolojik belirtiler meydana geldiğinden bu çalışmamızda hipertroidili hastalarda EDA parametrelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, antitroid ilaç tedavisinin EDA parametrelerine etkisi ve EDA' nın hipertroidili hastalarda bir ölçüm yöntemi olarak uygulanıp uygulanamayacağının araştırılması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. TİROİD HORMONLARININ OLUŞUMU ve SEKRESYONU

Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi:

Tiroid bezi larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve her iki yanında yer alan, vücut metabolizma hızında önemli etkileri olan iki değerli hormon salgılayan (triiodotironin ve tiroksin) bir bezdir (8,9).

Tiroidin fonksiyonel ünitesi, zengin sempatik ve parasempatik kapiller ağ ile çevrili olan folliküllerdir. Folliküller 15-150 µm arası çaplara sahip küresel yapılardır (9). Follikülerin epiteli küboidal epitelyal hücrelerden meydana gelir. TSH'nin uyarma derecesine göre bu hücrelerin yüksekliği değişiklik gösterir (10). Follikül lümeni 'kolloid' denilen berrak sıvı içerir. Kolloid, tiroid hücrelerinden salınan tiroglobulini depo eder. Bu depo 100 günlük normal tiroid hormon sekresyonu için yeterlidir (9,11).

Folliküler hücrelerin yanındaki parafolliküler veya C hücrelerinden 'kalsitonin' salgılanır (8). Erişkin tiroid bezi ağırlığı 15-20 gr'dır. Tiroid bezi dakikada ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir (9).

Tiroid Hormonlarının Biyosentezi:

Biyosentez; iyodun tiroid bezi tarafından yakalanması, organik iyot bileşiminin oluşması ve iyodun tiroglobulinle birleşmesi olarak üç evrede meydana gelir (12, 13, 14).

İyodun tiroid bezi tarafından yakalanması ve konsantre edilmesi:

Tiroid hormonlarının yapımı için iyot gereklidir. Besinlerle alınan iyot; indirgenmiş formda (iyodür) ya da organik bileşik halindedir. İyot , gastrointestinal kanaldan kana absorbe olur. Kan plazmasında iyodür olarak bulunur (15). Absorbsiyondan 1 saat sonra iyot insan ağırlığının %35'inde ya da 70 kg'lık bir insanın 25 lt'sinde dağılır. Plazmada dolaşan konsantrasyonu 1 mg/100 ml olarak hesaplanmaktadır (16). Ötiroid durumun sağlanabilmesi için her hafta 1 mg (150 µg/gün) iyot alınmalıdır (10).

Böbreklerin iyodür iyonu için plazma klirensi çok yüksek olduğundan (35 mg/dak) dolaşımında uzun süre kalmaz (11). İyot, extrasellüler sıvıdan 0.5-2 saat arasında temizlenir (9). İyodun 4/5' i idrarla atılır, 1/5'i tiroid bezi hücreleri tarafından alınır.

Iyot uptake'i : İyodürler, plazmadan tiroid follikül hücre bazal membranına aktif transportla alınırlar. Bu geçişten Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesi sorumludur (9). Ayrıca bu iyodür pompası, magnezyuma bağımlı ve oubaine duyarlı ATPaz sistemini gerektirmektedir (12). Tiroid bezi vücudun en büyük iyot havuzuna sahiptir (10). İyot tiroid bezi hücresinde 200 kez hatta daha fazla konsantre edilir. Tiroid bezinden follikül hücresine iyot uptake'ini düzenleyen 2 mekanizma bulunmaktadır:

Ekstresek mekanizma : İyodür uptake'ini TSH stimule eder, hipofizektomi inhibe eder.

İntresek mekanizma : Tiroid folikül hücresinde iyot miktarı azaldığında, iyodür uptake'i hızlanır (17).

Normal plazma $I / I^{\circ} = 1.25$ tir(6,8).

Tiroid bezi içinde 2 bağımsız iyot havuzu bulunmaktadır.İlki 10 μg civarında olup, yeni yakalanmış iyotdan meydana gelir. İkinci havuz 490 μg civarında olup tiroid hormonlarının yıkımından elde edilen iyotlardan oluşmaktadır (16).

Tiroid bezine geçen iyottan organik iyot bileşimlerinin yapılması

(Organifikasyon): Oksidasyon:Tiroid hücresinin apikal membranında ya da kolloid içinde inorganik iyot, ortamdaki H_2O_2 varlığında, peroksidaz enzimi aracılığı ile iyot iyonu (I^+), iyodun serbest radikali (IO_3^-) veya I_2 şeklinde aktif iyoda dönüşür (9,10). Peroksidaz enzimi (933 aminoasit) yokluğunda tiroid hormon yapımı sıfıra iner (11).

Tiroglobulinin organifikasyonu : Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu aminoasitler tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır. İyodun tiroglobulin molekülü ile kovalent bağlanmasına 'tiroglobulinin organifikasyonu' denir (11, 17). Bağlanmadan sorumlu enzim yine tiroid peroksidazıdır.

Birleşme (coupling) reaksiyonu : İyot önce tiroglobuline tutunmuş tirozin moleküllerinin 3 pozisyonuna bağlanır. Monoiyodotirozin (MIT) oluşur. MIT,daha sonra 5 pozisyonunda iyotlanarak diyodotirozini (DIT) oluşturur. İki DIT molekülünden, alanin uzaklaştırılarak oksidatif kondensasyonla Tiroksin (T_4) meydana getirilir (9,18). Bu kenetlenme reaksiyonu ile ilgili iki teori bulunmaktadır: Birincisi;aynı tiroglobuline tutunmuş DIT molekülleri arasında kenetlenme olduğu (intramoleküler kenetlenme) , ikincisinde dış halkayı oluşturan DIT'in önce tiroglobulinden ayrılıp sonra kenetlenmenin olduğu öne

sürülür(İntermoleküler kenetlenme). Triiodotironin , MIT ve DIT'in kondensasyonu ile olur.DIT ve MIT'in kondensasyonunda az miktarda rT₃ oluşur. Normal insan tiroidinde %23 MIT, %33 DIT, %35 T₄ ve %7 T₃ bulunur. rT₃ eser miktardadır (18). MIT ve DIT' in birleşme reaksiyonları da TSH'ya bağlıdır (10, 17). Tiroid hormonları aylarca folikül içinde depolanır. Bu depo vücudun 3 aylık tiroid hormon gereksinimini karşılayabilir (11).

Tiroid Hormonlarının Sekresyonu:

İnsan tiroidi günde 8 µg/dl (103 nmol/L) T₄, 0.15 µg/dl (2.3 nmol/L) T₃, 2 µg/dl (3.5 nmol/L) reverse T₃ salgılar (9, 18).

Hormonların salınımında ilk basamak tiroid hücrelerinin endositozla kolloidi almalarıdır. Kolloid pinositik veziküller olarak apikal membrandan alınır (11), mikrofılaman ve mikrotübüler sistem ile bazal kenara taşınır (9,12). Kolloid veziküllerinin lizozomlarla birleşmesinden TSH sorumludur . Lizozomlardaki proteazlar iyotlu kalıtlar ile tiroglobulin arası peptid bağlarını yıkar (11, 15). T₄ ve T₃, DIT ve MIT mikrozomal iyodotirozin dehalojenaz ile deiyodize olur. Serbestleşen iyot, bezin iyot havuzuna katılır (12, 18).

Tiroid Hormonlarının Taşınması:

Dolaşımdaki tiroid hormonlarının büyük bir bölümü plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Serbest tiroid hormonları, plazma ve dokulardaki proteine bağlı tiroid hormonları ile dengededir. Fizyolojik olarak aktif olan ve hipofizin TSH sekresyonunu inhibe eden, plazmadaki bu serbest hormonlardır.

Tablo 2.1 : Normal erişkin insanlarda tiroid hormonlarının plazma proteinlerine bağlanması (18)

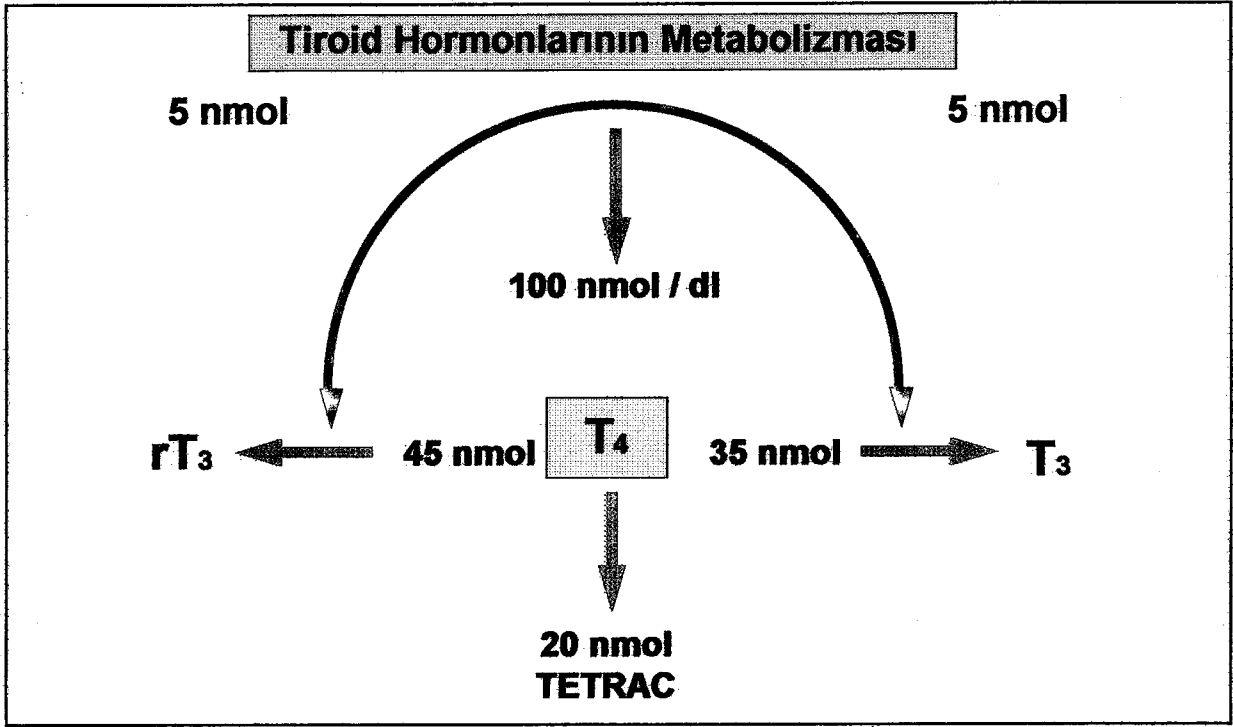
PROTEİN	PLAZMA KONSANTRASYONU (mg/dL)	YARI ÖMRÜ (gün)	BAĞLI HORMON MİKTARI (%)	
			T ₄	T ₃
TBG	2	5	67	46
TBPA	15	2	20	1
ALBÜMİN	3500	13	13	53

Tiroid hormonları bağlayan plazma proteinleri: albümin, tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA) ve tiroksin bağlayan globulindir (TBG) (8, 9, 16, 18).

Tablo 2.1'de görüldüğü gibi, fizyolojik koşullarda T₄ 'ü bağlama affinitesi en yüksek olan TBG' dir. T₄ , TBPA ve albümine daha az bağlanır. Plazmada serbest T₄ düzeyi 2 ng/dl'dir. İdrarda da çok az T₄ bulunur. T₃ bu kadar büyük bağlanma göstermez, plazmada 0.12 µg/dl bulunan T₃ ün %0.2'si serbesttir. % 46'sı TBG'de, kalanın çoğu albümine, çok azı TBPA de bağlıdır. T₃ ün daha az bağlanması, yarı ömrünün T₄'den daha kısa olması ve dokulardaki etkisinin çok daha hızlı olması özellikleri ile uyumludur (9, 13, 18).

Tiroid Hormonlarının Metabolizması :

İnsanlarda tiroid hormon metabolizmasının majör yolu deiodinasyondur. Şekil.2.1'de tiroid hormon metabolizması gösterilmiştir. T₄ metabolizmasında ilk basamak T₃ veya rT₃ ' e dönüşümdür. Beta yada dış halkanın monodeiodinasyonu (5^l-deiodinaz) ile T₃ oluşur.



Şekil 2.1. Tiroid hormonlarının metabolizma yolu.

Oluşan T_3 ' ün metabolik potansiyeli T_4 ' ün 3-4 katıdır. Alfa yada iç halkanın monodeiodinasyonu (5 -deiodinaz) ile de metabolik olarak inaktif olan rT_3 oluşur. Dolaşan T_3 ' ün %75-90' ı T_4 ' ün periferik dönüşümünden, %10-25' i ise direkt olarak tiroidal sekresyondan sağlanır. rT_3 ' ün %98-90' ı T_4 ' ün periferik dönüşümünden, %2-4' ü direkt tiroidden sağlanır. Dokuda monodeiodinasyonun devam etmesi ile T_4 ve T_3 ,diiodotironin monoiodotironin, noniodotironine parçalanır (9,18,19). rT_3 metabolik olarak inaktif bir hormondur. rT_3 ' ün açlıkda, akut kronik hastalıklarda konsantrasyonu artarken, T_4 ' ün T_3 ' e dönüşümü azalmaktadır (19).

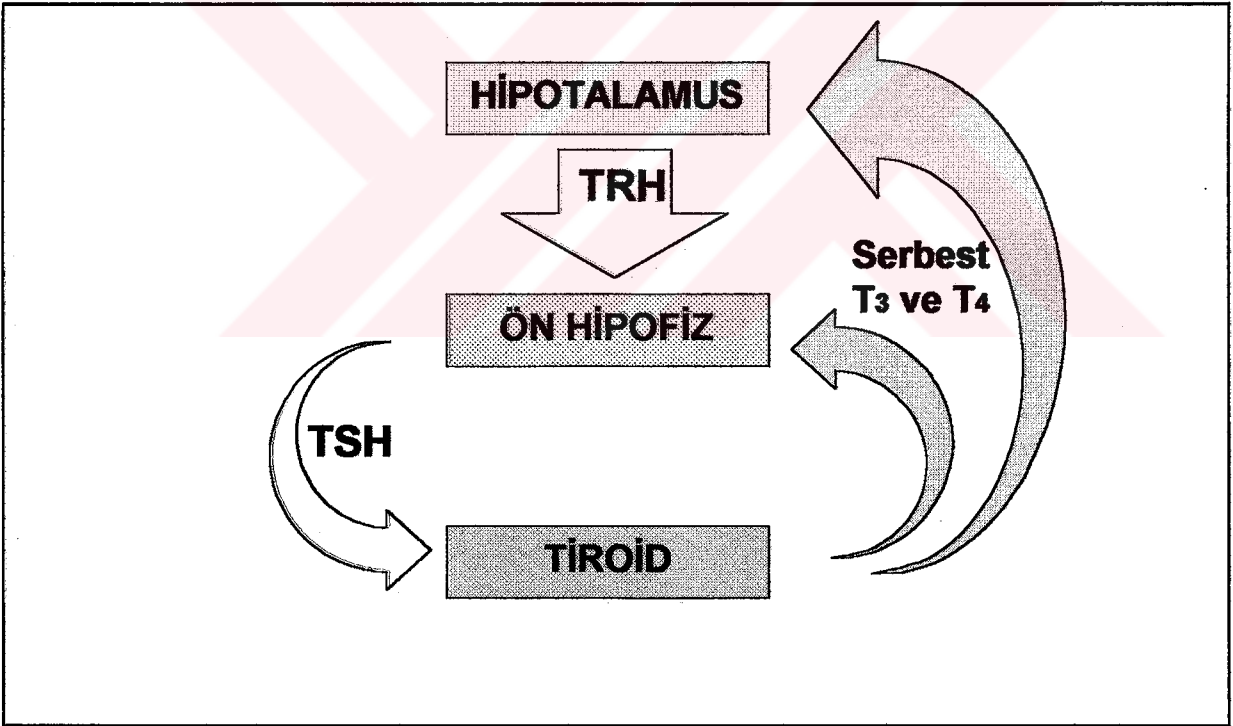
Tip1 T_4 5' deiodinaz: Karaciğer, böbrekte bulunur. Total T_3 ' ün dolaşımdaki oluşumuna cevap olarak salınır,

Tip2 T₄ 5'deiodinaz: Kahverengi yağ dokusu, beyin, hipofizdeki T₃'ün miktarına cevap olarak salınır (20).

Tiroid hormonları hem serbest, hem de konjuge formlar şeklinde idrar yada feçesle atılır. İodotroninleri inaktive eden konjugasyon reaksiyonları glukuronid (karaciğerde, T₄ için) sülfonjugasyon (böbrekte, T₃ için)dir (9,18).

2.1.2. TİROİD HORMON SEKRESYONUNUN REGÜLASYONU

Tiroid hormon yapım ve salınımı ekstratiroidal (otoregülatör) mekanizmalarla düzenlenir.Şekil 2.2 tiroid yapım ve salınımının regülasyonunu şematik olarak göstermektedir (9).



Şekil 2.2. Tiroid fonksiyonlarının regülasyon şeması.

TSH, tiroid aktivitesinin düzenlenmesinde en büyük rolü oynar (9,18).

TSH molekül ağırlığı 28.000 olan bir glikoproteindir. Ön hipofizdeki tirotrop

hücrelerden salınır. Yarılanma ömrü 1 saat kadardır. Hipofizden TSH salınımı, tiroid hormonu tarafından negatif feedback regülatör mekanizmalarla düzenlenir (9, 19, 21, 22). Hipofizer düzeyde, özellikle T_4 'ün monodiodinasyonu ile lokal olarak oluşan T_3 , TSH salınımını inhibe eder (18). T_3 , TSH subunit genlerin transkripsiyonel aktivitesini de inhibe eder. Tiroid hormonlarının hipotalamustan TRH mRNA düzeylerini azaltması, T_3 'ün hem hipofiz hem de hipotalamus üzerine etki ettiğini göstermektedir (9).

TSH, tiroid bezinden T_4 , T_3 sentez ve salınımını artırır (9, 18, 19). TSH'nın tiroid üzerine etkisi, tiroid bezinde spesifik membran reseptörlerine bağlanarak, adenilat siklaz aktivitesi üzerinden cAMP yapımını arttırmak yoluyla olmaktadır (9, 12, 18, 19).

TSH'nın tiroid bezi üzerine etkisi şu şekilde sıralanabilir:

- Bifazik şekilde iodyd transport mekanizmasını hızlandırır. İyot pompası aktivitesi, iyot yakalama hızını artırır.
- H_2O_2 oluşumunu arttırarak iodyd oksidasyonunu uyarır.
- Akut TSH ,apikal hücre sınırında psödopod oluşumunu artırır. Foliküllerde depolanmış tiroglobulinin proteolizisi artar, tiroid hormonları kana salınır.
- Kronik TSH verimi, hücrelerde büyüme ve ağırlık artışına yol açar. Bu büyüme fosfatidilinositol yıkımındaki artıştan oluşmaktadır.
- Tirozinin iyodinasyonu ve tiroid hormonu oluşturmak üzere birleşmesi artar (9, 12, 18).

TSH sekresyonu,hipotalamustan hem uyarıcı (TRH) hem de inhibitör etkilerle (somatostatin) kontrol edilir ve ayrıca tiroid hormonunun

hipotalamik-hipofizer aksis üzerine feedback inhibisyonu ile düzenlenir (9, 21, 22, 23).

Bir tripeptid olan TRH, TSH sekresyonunda majör hipotalamik faktördür. TRH, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarındaki peptiderjik nöronlarda yüksek konsantrasyonda yapılmakla beraber, nörohipofiz, omurilik, gastrointestinal kanal, pankreas, retina, üreme organlarında da bulunmuştur (9, 13).

TRH, hipotalamik nükleuslardan hipofizyal portal sisteme salınır. TRH salınımı özellikle monoamin nörotransmitterleri ilgilendiren yüksek merkezden gelen kompleks faktör dengesi ile düzenlenir. Ancak hem hipofiz, hem tiroid bezinden gelen feedback kontrollere ait deliller de vardır (9, 21, 24).

TRH, adenilat siklaz yoluyla anterior hipofizdeki spesifik tirotrop hücre reseptörlerini uyararak etki eder, glikoprotein olan TSH'nin sentez ve salınımını uyarır (9, 19). İnvitro çalışmalardan görüldüğüne göre, TRH, TSH β transkripsiyonunu, mRNA sentezini, protein sentezini artırarak TSH sentezini regüle eder (21). Ayrıca, TRH'nin, fosfaditil inositol yoluyla kalsiyum salınımını uyararak TSH salınımını sağladığı gösterilmiştir (9, 12, 13).

TRH, TSH'nin 0.6 μ u/ml amplitüdüyle pulsatil olarak salınımını sağlar. TSH'nin sıklığı 24 saatte 0-13 kadardır. TSH sekresyonu ayrıca sirkadien ritmden de etkilenir ve 22:00- 02:00 arasında en yüksek değere ulaşır (9). TRH'ya TSH cevabının alınmasında, yaşlılık, depresyon durumları (25), somatostatin (10) ve glikokortikoidlerin yükselmesi, açlık, levadopa alınımının (9, 12, 13) artışında oluşan TSH cevabı azalır.

Tiroidin Otoregölasyonu

Tiroid, TSH'dan bağımsız mekanizmalarla da, tiroid hormon sentezini ve iodidin uptake'ini düzenleyebilir. Deney hayvanlarına verilen iyodür miktarı artırıldığında, intratiroidal iyot kritik düzeylere ulaşınca iyotun organifikasyonu inhibe olur. Daha sonra tiroglobulinin iyodinasyonu ve tiroid hormon sentezi azalır ki bu olaya Wolff-Chaikoff bloku denir. İyotun en önemli etkileri, tiroid bezine iyot transport mekanizmasının aktivitesini azaltması ve hormon salınımı için gerekli proteolitik mekanizmaları inhibe etmesidir. İyot, lizozomal aktiviteyi ve tiroglobulinin endositozunu da inhibe eder, T₃, T₄ salınımını azaltır. İyot konsantrasyon değişikliklerinin etki mekanizması; TSH'nın cAMP stimülasyonu üzerine inhibitör etkisi ile açıklanır (9).

Tersine; iyot eksikliğinde TSH' dan bağımsız olarak iyot transport mekanizmaları daha aktif hale gelir ve daha fazla fraksiyonel iyot plazmadan tiroid bezine geçer. Bu, radyoaktif iyot uptake'inin artışını gösterir (11).

2.1.3. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Bu testler, tiroid hormon metabolizması ile ilgili aşağıdaki sistemlerin biyokimyasal durumu hakkında bilgi verir :

- Tiroid bezinin hipotalamik ve anterior pituiter kontrolü
- Tiroid bezi tarafından hormon sentez ve sekresyonu
- Dokuların hormonu kullanabilme yeteneği
- Periferik hücre reseptörlerin durumu ve saturasyon derecesi
- Tiroid hormona duyarlı metabolik ve fizyolojik parametrelerin aktivitesi (9).

Plazma total tiroksini :

Radyoimmünassay ve diğer metodlarla ölçülebilen plazma total T_4 seviyesi, en çok ve yaygın olarak kullanılan bir test olup (8) genellikle hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid durumlarını ayırt etmede kullanılır (8, 9, 12). Total T_4 içerisinde, serbest T_4 ' de bulunursa da bunun miktarı çok küçüktür ve sonucu etkilemez (8).

Plazma total T_4 seviyesi, bağlayıcı proteinlerin artması durumunda kanda artacaktır (8, 10). Tiroksini bağlayan globulinin arttığı durumlar: gebelik, konjenital TBG aşırılığı, bazı karaciğer hastalıkları, salisilat kullanımı gibi (8, 9, 12). Bu durumlarda, serbest T_4 konsantrasyonu doku seviyesinde hormonun aktif durumunu yansıttığından değişmeden kalır. Hasta ötiroidi durumda olacaktır. Total T_4 seviyesi bizi yanlış yönde yönlendirecektir (10).

Plazma total T_4 'ü, tiroksini bağlayıcı globulinin azaldığı durumlarda (konjenital TBG eksikliği, nefrotik sendrom, siroz , antikönvülsan tedavisi gibi) düşük olarak bulunacaktır (8, 9, 12). Fakat hastanın T_4 'ü normaldir. Hasta ötiroididir (10).

Plazma total tiroksini normalde 5-12 $\mu\text{g/dl}$ ' dir.

Total T_4 seviyesi yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir.

Plazma serbest tiroksini:

Radyoimmünassay metodu ile yapılan bu test, tiroidin fonksiyonel yönden durumunu en iyi belirten testtir (8, 26). Gebelik veya TBG'yi etkileyen faktörlerden etkilenmez. Bu test T_3 tirotoksikozu hariç bütün hipertiroidi

vakalarında yüksek ve hipotiroidi vakalarında düşük bulunur (8, 9, 10). Normal plazma serbest tiroksin düzeyi 0.7-2.1 ng/dl 'dir (8).

Plazma total triiodotironini :

Plazmadaki total T₃ ölçümü özellikle hipertiroididen şüphelenilen vakalarda değerli bir testtir (8, 10). Nadir görülen T₃ tirotoksikozu vakalarında, total T₄ normal bulunurken, total T₃ yükselir. Total T₄ düzeyi gibi plazma TBG'deki değişikliklerden etkilenirse de bu oran daha hafiftir. Yaşlı hastalarda ötroid durumda iken bile total T₃ düzeyi düşük bulunur (8, 9). Normal plazma total T₃ düzeyi 0.8-2.1 ng/ml 'dir.

Plazma serbest triiodotironini ölçümü :

Radioimmünassay ve diğer metodlarla ölçülebilir. Normal plazma serbest T₃ düzeyi 0.28 ng/dl 'dir.

Plazma TSH'sının Ölçümü :

Radioimmünassay tekniği ile yapılan bu test özellikle primer hipotiroidinin tayininde çok önemlidir(10). Plazma TSH'sı hipotiroidizmde tiroid hormon seviyesi normalin altına düşmeden dahi artmıştır. Hipertiroidizmin teşhisinde kullanışlı bir metod değildir. Çünkü TSH seviyesi baskılanmıştır, test edilmesi zordur. Yeni ultrasensitif TSH ölçümleri, hem hipertiroidizmin, hem de hipotiroidizmin teşhisini sağlar (9, 10). Hipofiz hipotiroidisinde TSH düşük, normal ya da çok az yükselmiş olabilir (8). Normalde plazma bazal TSH düzeyi 0.5-5 µg/ml'dir.

2.1.4.TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının etkileri genel ve sistemlere olan etkileri olarak 2 grup altında toplanmaktadır.

Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri :

Protein Sentezini Artıran Etkileri : Tiroid hormonlarının genel etkisi çok sayıda genin nükleer transkripsiyonuna sebep olmaktadır.Bu yüzden, vücudun bütün hücrelerinde çok sayıda protein yapılı enzimler, yapısal proteinler ve transport proteinler artar. Bütün bunları sonucu olarak, vücudun tamamında fonksiyonel aktivitede genel bir artış olur.

T₃ hormonunun intrasellüler tiroid hormon reseptörlerine çok yüksek bağlanma affinitesi vardır. Tiroid hormon reseptörleri, DNA zincirlerine bağlanmış durumda veya onların çok yakınındadır.Tiroid hormonları ile bağlanınca bu reseptörler aktive olur ve transkripsiyon sürecini başlatır. Çok sayıda değişik tipte mRNA'lar oluşturulur. Ribozomlarda RNA translasyonu ile yüzlerce yeni tip protein meydana gelir.Tiroid hormonlarının etkilerinin büyük çoğunluğunun bu yeni proteinlerin enzimatik ve diğer fonksiyonlarından kaynaklandığına inanılmaktadır (11).

Hücrel Metabolik Aktivitenin Artırılması : Tiroid hormonları vücudun hemen bütün dokularında metabolik aktiviteyi artırırlar. Aşırı hormon salınımında, bazal metabolik hız normalin %60'ı ile %100'ü arasında artabilir. Enerji için besinlerin kullanım hızı büyük oranda artar. Protein sentez hızı artmış olmasına rağmen, aynı zamanda protein katabolizma hızı da artar.

Genç insanlarda büyüme hızı büyük oranda artar. Mental olaylar aktive olur, endokrin bezlerin çoğu uyarılır.

Mitokondriler üzerindeki etkileri ; hücrelerdeki mitokondriler büyüklük ve sayı olarak artar. Bu da hücresel fonksiyonlara enerji temin eden ATP'yi artırır. Fakat mitokondrilerin sayı ve aktivitelerinde artış, hücrelerin artmış aktivitelerinin bir sonucu olabilir.

Hücre membranında aktif iyon transportunu arttıran etkisi ; tiroid hormonlarına cevap olarak çoğalan enzimlerden biri $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{ATPaz}$ ' dır. Bu enzim Na^+ ve K^+ 'un hücre membranından transportunu artırır. Transport işleminde enerji tüketildiği, bunda vücutta ısı oluşumunu arttırdığı ve vücut metabolizmasını yükselten mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (11).

Büyüme Üzerine Etkileri : Büyümeye etkileri, büyüme hormonunun sentezinden sorumlu geni aktive etmeleri (13), hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptör yapımını arttırmaları, protein yapımını arttırmaları ile meydana gelmektedir (17).Tiroid hormonlarının büyüme üzerine olan etkilerine en tipik örnek kurbağa larvalarının başkalaşımıdır.Fötal yaşamda ve postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişimini sağlarlar. Tiroid hormonu eksikliği olan çocuklarda kemik büyümesi yavaşlar,epifiz kapanması gecikir (11).

Metabolik Etkileri : Karbonhidrat metabolizmasında ; glikozun hücreler tarafından alınımını, glikolizi,glikoneojenezi ve gastrointestinal kanaldan glikoz emilimini artırır.Bu etkilerinden tiroid hormonlarının enzimlerin aktivitelerini arttırmaları sorumludur (9, 10, 11, 17). Lipid

metabolizmasında, lipidlerin sentezini mobilizasyonunu ve kullanımlarını uyarırlar (10). Serbest yağ asitleri artar, kolesterol ,fosfolipid ,trigliserid miktarı azalır (11). Vitamin metabolizmasında, vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin önemli bölümlerini oluşturdukları için A ve B₁₂ vitaminleri başta olmak üzere bütün vitaminlere gereksinim artar.Vücut ağırlığı üzerine etkisi ise metabolizma hızında değişmeye bağlı olarak,tiroid hormonlarının artışı, vücut ağırlığının azalmasına yol açar.

Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri :

Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri : Doku metabolizmasını arttırmaları ve O₂'nin normalden daha fazla kullanımı ile metabolik son ürünler artar.Bu durum vazodilatasyona yol açarak kan akımını artırır.Böylece kalp debisi ve kalp hızı artar (11). Kalpde β reseptör sayısını arttırdıklarından ,kalbin ,katekolaminlerin pozitif inotrop, pozitif kronotrop etkilerine daha duyarlı hale gelmelerine neden olurlar (17, 18). Enzim aktivitelerini arttırmalarına bağlı , kalbin gerim gücünü arttırırlar. Dokuların O₂ ihtiyacını arttırmaları sonucu eritropoezi uyarırlar (17).

Solunum Sistemine Etkileri : Bazal metabolik hızın artışına bağlı artan CO₂'in uzaklaştırılması için solunum hızı ve derinliği artar, vital kapasite ve akciğer kompliyansı azalır (11,13).

Merkezi Sinir Sistemine Etkileri : Bu hormonların etkisiyle beyin dokusunun katekolaminlere karşı duyarlılığı ve sonuç olarak retiküler aktive edici sistemin uyarılması artmaktadır.Aşırı tiroid hormonu salgılanması sonucunda, insanlarda sinirlilik,aşırı heyecan,endişe,paranoya görülebilir.

Tiroid hormon eksikliğinde β adrenerjik aktivitede meydana gelen düşme nedeniyle reseptör duyarlılığı azalacaktır (27, 28). Anksiyete durumunda da β adrenerjik aktivite artışı varsayıldığından hipertiroidizmdeki artmış olan tiroid aktivitesi teorik olarak, reseptör duyarlılığını fazlalaştırarak artmış transmisyon yoluyla anksiyetenin gelişmesi ve şiddetlenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (29, 30, 31,32). Hipertiroidideki kavrama değişikliklerinin varlığı, EEG'deki nonspesifik değişiklikler ile gösterildiği gibi santral uyanıklık ölçümlerinde düzensizlik bulguları ile de desteklenmiştir (33). Tiroid hormonu eksikliğinde gözlenen santral katekolamin aktivitesinde azalma ile birlikte, uykuya eğilimin artışı, adaptif davranış testlerinde bozukluk, öğrenme eksikliği meydana gelmiştir. Hipotiroidili hayvanlarda cevap verme eksikliğinin, adrenerjik sistemde pre veya postsinaptik reseptörlerin duyarlılığının azalmasından dolayı olabileceği de bildirilmiştir (27).

Sempatik etkileri :Tiroid hormonunun yüksekliği ile adrenal medulladan salgılanan katekolaminlerin aşırı salınımı arasında bir çok ortak belirtiler bulunmaktadır.Bu belirtiler; kalbin atım gücü ve hızında, bazal metabolik hızda, hepatic glikojenolizde ve terlemede artma, kalsiyum metabolimasında azalma, hiperkinetik davranışlar,sinirlilik, anksiyete gibi sıralanabilir (27, 28, 33, 34, 35). Bu benzerlikler tiroid hormonunun direkt hücresele etkisinden ya da tirotoksikozda aşırı katekolamin sekresyonunun olmasından kaynaklanabilir.

Plazma katekolamin konsantrasyonu ve sekresyon hızı, hipertiroidide normal ya da normalin altında bulunurken (28, 36, 37) hipotiroidide

yükselmiştir(34). İdrarda katekolamin metabolikleri ölçümü ise hipertiroidide kontrolden düşük bulunmuştur. Bu bulgulardan çıkarılan sonuca göre ; hipertiroidideki klinik bulgular, plazma katekolamin konsantrasyonunu yansıtmamaktadır. Plazma katekolamin konsantrasyonu ile hipertiroidideki hiperadrenerjik bulgular arasındaki çelişki şu nedenlere bağlanabilir :

- Sempatoadrenal aksiste olabilecek değişiklikler,

- Adrenerjik reseptör sayısındaki değişiklikler aracılığı ile doku duyarlılığında farklılık meydana gelmesi,

-Kalpte ve periferde katekolaminlerin etkilerini taklit eden ve hipertiroidizmde artan yeni bir transmitter varlığı olabilir (38, 39).

Hipertiroidide katekolaminlerle ilgili mekanizma tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte hipotiroidizmde α reseptör (19), hipertiroidizmde β reseptör cevabı arttığı gösterilmiştir (19,34). Tiroid hormonları β adrenerjik reseptör yapım hızını arttırıp (34), kalpte β reseptör sayısını yükseltirken (28), β adrenerjik agonistler tiroid hormonlarının etkilerini arttırmaktadır (19). Hipertiroidili hastalara β bloker ajanların verilmesi kardiovasküler bulgularda, tremor, anksiyete, sinirlilik, kas zayıflığı, Ca^{+2} atılımı artışı gibi bulgularda düzelmeye sebep olmaktadır (19, 28).

Tiroid hormonları santral sinir sistemindeki (SSS) katekolamin metabolizmasında da düzenleyici etkilidir (27). Katekolaminlerin öncü maddesi olan tirozin aminoasitinin beyindeki dağılımını ayarlayan tiroid hormonudur. Hipotiroidili ratlarda hipotalamusta tirozin seviyesi yüksek bulunurken, hipertiroidililerde düşük bulunmuştur (40). Yine, hipotiroidide tirozin aminoasitinin nöronal geri alınımının ve metabolizmasının bozulması

sonucu, mediobazal hipotalamusda noradrenalin sentezinde ve turnover hızında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmada TSH ve TRH'nında aracılık ettiği düşünülmektedir (41).

Beyin katekolamin düzeyinin düzenlenmesinde diğer bir mekanizma ise katekolamin biosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen tirozin hidroksilaz enzim aktivitesinin, tiroid hormonu tarafından düzenlenmesidir (40). Beyin katekolamin metabolizmasındaki değişiklikler normalde erken postnatal yaşamda meydana gelir. Tirozin hidroksilaz aktivitesi yaşamın ilk 15 gününde hızla artar, sonra değişmeden kalır. Noradrenalin konsantrasyonu ise doğumda adultün %24'ü kadar iken, 7-28 günlerde hızla artar. Hipotiroidli ratlarda, neonatal periyotta yapılan çalışmalarda, beyin katekolamin içeriği ve tirozin hidroksilaz aktivitesinde azalma, santral noradrenalin aktivitesinde bozulma ve santral β adrenoreseptör sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (41). Yenidoğan ratlara ilk iki haftada T_3 hormonu verilmesi, beyin katekolamin düzeyini normale döndürmüştür (27, 41).

TRH, santral sinir sisteminde sempatik akışı doğrudan stimüle eder, TRH'nın sinir sonlanmalarında bir nörotransmitter olarak hizmet ettiği bildirilmiştir (34). Sinaptik aktiviteyi artırdığı ve sinir terminallerinden trofik faktörlerin salınımına sebep olduğu bildirilmiştir (42). Bu etkilerinin sonucunda SSS'de noradrenalin döngüsü artırırlarken (43), noradrenalin ve dopaminde TRH salgılayan hücrelerde stimülüse yol açmaktadır (44).

Sempatik sinir sisteminin kontrolünde kritik rol oynayan hipotalamusun nöromediatör içeriğindeki değişimler, hipotiroidi ve hipertiroidideki davranış değişikliklerinden sorumlu tutulmaktadır (27). Tiroid hormon yüksekliği

sonucu, artmış santral katekolaminerjik aktivitede, spontan lokomotor aktivitede artma (45) çevresel uyarılara aşırı cevap (27, 35), irritabilite, ezberleme ve konsantre olmak gereken işlerin yerine getirilmesindeki güçleşme (33) gözlenmiştir.

TRH ile davranıştaki değişikliklerin potansiyelize olması nedeni ise TRH'nın noradrenalin nöronlarının aktivasyonuna yol açmasından olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer sistemlere etkileri : Gastrointestinal motiliteyi arttırıp, barsaklardan besinlerin emilimini hızlandırır (11, 13). Erkeklerde spermatogenezi uyarır. Aşırı salındıklarında erkeklerde impotans kadınlarda amenore oluşur (4, 13). İskelet kası aktivitelerini arttırır.

2.1.5. TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

Tiroid bezi hastalıkları; tiroid hormonunun yetersiz salgılanması (hipotiroidi), tiroid hormonunun aşırı salgılanması (hipertiroidi), tiroid bezi iltihabi hastalıkları (tiroiditis), tiroid bezi nodülleri ve kanserleri olarak sınıflandırılabilir (46).

Hipertiroidizm :

Tiroid bezinin gereğinden fazla hormon yapması ve kana vermesi sonucu oluşur. Tirotoksikozis ; dokuların lüzumundan fazla tiroid hormonuna maruz kalması sonucu ortaya çıkan hastalık durumunu belirten bir deyimdir (15).

Hipertiroidi oluşturan durumların fizyopatolojik mekanizmaya göre ayırımı :

- Tiroid dışı uyarıların neden olduğu durumlar

Basedow (Graves) hastalığı,

Aşırı hipofizer TSH uyarısının artışı,

-TSH'ya benzer aktivite gösterenler (Metastatik tiroid kanserleri
Koryokarsinom,Embriyonal karsinom,Mol hidatiform).

-Tiroid otonomisi sonucu

Toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı)

Toksik otonom nodüler, soliter veya multipl

- Ekstraservikal menşeli tiroid hormonu salgılanması

Masif metastatik tiroid kanseri

Toksik struma ovarii

- İltihabi hastalıklarda spontan reversibl hipertiroidi

Subakut granulomatöz tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit

- İatrojenik hipertiroidizm

-Tirotoksikozis factitia

- İyot Basedow'u (15, 47)

Bu hastalıklar arasında en sık rastlanan Basedow-Graves hastalığıdır (% 85-90). Toksik multinodüler guatr hipertiroidi vakalarının % 10'unu, soliter nodül %5'i kadarını oluşturur (8).

Hipertiroidide klinik özellikler;Aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Genel : Hiperkinezi,sıcak intoleransı,terleme,

Gastrointestinal:Diyare,kilokaybı,hepatomegali,sarılık,

Kardiovasküler:Çarpıntı,aritmî,nabız basıncının artması,

Sinir sistemi : Huzursuzluk, tremor, psikoz (delirium, demans), apati, koma, refleks artışı,

Endokrin : Guatr,

Göz bulguları : Ekzoftalmus (46).

2.2. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE (EDA)

EDA,sempatik sinir sistemi ile uyarılan ekrin ter bezlerinin (sudorfik) ve onunla ilişkili dermal,epidermal dokuların (nonsudorfik) elektriksel aktivitesidir (48, 49). Deri yüzeyinden iletkenlik değişimi şeklinde kaydedilir (50, 51, 52, 53).

2.2.1.EKRİN TER BEZLERİ :

Ekrin ter bezleri, palmar ve planter bölgeler, aksilla, alın ve göğüste bol olmak üzere bütün vücutta yaygın olarak bulunurlar (1, 49). Ekrin ter bezleri, basit tübüler bezlerdir (54). Çoğu araştırmacı, ekrin ter bezlerinin yalnızca sempatik sinir lifleri aldığını belirtmiştir (1, 49, 55, 56, 57). İnsan ekrin ter bezleri asetilkolin ve kolinerjik maddelere çok duyarlıdır. Kolinerjik maddelerin ekrin sudorfik etkisi atropin ile ortadan kaldırılır (48, 50, 51). Atropin ter bezlerini bloke ederek deri direncini artırır (50, 55, 58). Adrenerjik maddelerin intradermal enjeksionu da lokal terleme cevabı oluşturur. Adrenalin ile oluşan cevap atropin ile inhibe edilemez, antiadrenalin maddeler ile ortadan kaldırılır. Bazı araştırmacıların, sempatik maddelerin bu etkisini ter kanalları etrafındaki miyoepitelyal hücrelerin kasılmasına bağladıkları bildirilmiştir (1).

Ekrin ter bezlerinin en önemli fonksiyonu 'termoregülasyon' dur. Fizik ve termal uyaranlara cevabı bölgesel farklılık gösterir. El ve ayak ektrin ter bezlerinin termal uyaranlara cevap eşiği daha yüksektir. Aksilla ve alındaki ektrin ter bezlerinin fizik ve termal uyaranlara eşit derecede cevap verirken, diğer alanlardakiler esas olarak termoregülatörlerdir (1).

Ter bezlerinin sekretuar bölümü 'prekürsör sekresyon' denen, iyon içeriği plazmaya benzeyen fakat protein içermeyen bir sıvı salgılar. Sıvı kanalda akarken Na, Cl ve su geri emilir. Ter bezleri, sempatik sinir sistemi ile şiddetle uyarıldığı zaman, salgı miktarı artar; sıvı kanaldan hızla geçtiği için geri emilen Na, Cl ve su miktarı azalır (11).

Vücutta terleme yoluyla vücut ısısı düzenlenmektedir. Esas merkez hipotalamustaki ısı düzenleme merkezleridir. Preoptik alan ve anterior hipotalamustaki nöronlar sıcak reseptörü gibi davranırlar ve ısı yükseldikçe bu nöronların deşarjı artar. Hipotalamus, septum ve orta beyindeki retiküler formasyonda, soğuk reseptörü gibi davranan nöronlar saptanmıştır. 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. İsay ayar noktası kritik değerin altına inince, ısı üretimini arttırıcı; vücut ısısı yükselince ise, ısı kaybını arttırıcı mekanizmaları başlatmak üzere, perifere sempatik lifler ile sinyaller iletilir (11, 59). Bu mekanizmalar aşağıda belirtilmiştir:

- Posterior hipotalamustaki bir merkez, vazokonstriksiyona neden olarak deriden ısı kaybını azaltır. Vazokonstriktör merkezin inhibisyonu ise vazodilatasyon ile ısı kaybını artırır.

- Isı kaybı gerektiği zaman, sempatik stimülasyon ile terleme yoluyla ısı kaybedilir.

- Sempatik stimülasyon ile piloereksiyon oluşur ve bu ısı kaybını azaltır. Ayrıca sempatik stimülasyon tiroksin hormonunun sekresyonunda arttırarak, ısı oluşumunu artırır (11).

Terleme sadece ısını yükselmesi ile değil, aynı zamanda 'emosyonel terleme alanları' denilen el, ayak tabanları ve aksilladaki ter bezlerinde, çeşitli emosyonel uyarılarla da aktive edilir. Emosyonel terlemeyede sempatik sinir sistemine ait lifler aracılık eder (59). Kişinin emosyonel durumunun değişmesi emosyonel terlemeyi etkiler ve bu olay elektrodermal aktivitenin en basit temelidir.

2.2.2.EDA'NIN TANIMI VE TARİHÇESİ

Derinin ter bezi konsantrasyonu farklı iki bölgesi arasında iletkenlik farkı bulunmaktadır (50, 52, 60). Derideki iletkenlik sabit olmayıp zaman içinde değişmektedir. Bu ter bezlerinin tonik aktivitesidir ve Deri İletkenlik Seviyesi (SCL) olarak adlandırılır. Bir subjeye uygulanan otonomik etkili ses, ışık, derin inspirasyon gibi uyarılar 2 bölge arasında var olan iletkenlik farkında ani ve geçici bir değişmeye neden olur (1). Ter bezi aktivitesindeki belirtilen ani değişme, fazik aktivite olarak bilinir ve 'Deri İletkenlik Cevabı' (SCR) olarak adlandırılır. Uyarının belli aralıklarla tekrarlanması oluşan

cevapların genliklerinin giderek azalmasına ve sonunda kaybolmasına neden olur. Bu fenomen 'kanıksama', 'alışkanlık' (habituation) olarak bilinir (2). Ekrin ter bezlerinin dinlenme durumundaki aktivitesi ve bu aktivitede uyaranlar ile oluşturulan değişiklikler çeşitli yöntemler ile kaydedilebilir. Kaydedilen bütün parametreler 'Elektrodermal Aktivite' kavramı içinde yer alır. EDA, ter bezlerinin aktivitesinin miktarı ile direk olarak ilişkilidir (61) ve genellikle beynin uyanıklık düzeyi ve anksiyetenin bir göstergesi olarak yorumlanır (1, 60).

Deri, iletken özellikler gösteren ve yapıları boyunca potansiyel farkının olduğu iyonik membranlar sınıfına dahildir. SCR' den ve kısmen SCL' den sorumlu olan ter bezinin sekretuar kısmının membranıdır. SCL' nin kalan kısmından sorumlu olan nonsudorifik epidermal yapıların membranıdır. Derinin elektriksel aktivitesi bu membranların fonksiyonu ile algılanmaktadır. Deride iletkenlik oluşumunu, farklı iyonlara seçici geçirgen membrandaki polarizasyon durumu olarak düşünülmüştür.

Deride iletkenlik oluşumu, deri membranlarının ve deri üzerine uygulanan elektrolitlerin ter elektrolitleri ile uyumuna bağlıdır (55).

Ter bezlerinin aktivitesinin kaydedildiği çalışmalar yüzyıldan fazla geçmişe sahiptir (62). 1888 yılında Fere'nin orjinal çalışmasından bugüne kadar ekrin ter bezlerinin aktivitesi Elektriksel Deri Direnci, Galvanik Deri Direnci, Elektrodermal Reflex, Galvenit Deri Reflexi, Orienting Reflex, Psikogalvanik reflex, Elektrodermal Aktivite gibi adlarla anılmıştır (63).

EDA' nın temel mekanizmalarını açıklamaya yönelik 3 farklı teori ileri sürülmüştür (50, 51). Fere tarafından 1888 yılında ileri sürülen vasküler

teoride otonom cevaplara neden olan uyaranların, EDA'nın kaydedildiği yerlerde refleks vazokonstriksiyona neden olduğunu ve derideki elektriksel değişikliklerin vasküler tonustaki değişiklikler sonucu oluştuğu bildirilmiştir (50). Daha sonra 1902 yılında Sommer tarafından ileri sürülen muskuler teoride; deri altındaki kasların elektriksel aktivitesinde meydana gelen değişiklikler EDA'dan sorumlu tutulmuştur (50, 51, 52). Tarchanoff sekretuar teorisinde ise; deriye gelen sempatik kolinerjik liflerin elektrodermal cevaba aracılık ettiğini, bu cevabın vasküler değişiklikten tamamen bağımsız oluşan ter bezlerindeki bir cevap sonucu olduğunu ileri sürmüştür (51, 52). Sekretuar teori bugünde geçerliliğini korumaktadır. Çünkü otonom etkiler oluşturan ses, ışık, derin inspirasyon gibi uyaranlar uyanık subjelere uygulanınca, postganglionik ucundan asetilkolin salgılayan sempatik sinir lifleri aracılığı ile ekrin ter bezlerinin aktivitesinde ani ve geçici cevaplara neden olmaktadır (52, 64). Çeşitli psişik uyaranların da ekrin ter bezlerinin aktivitesinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından ekrin ter bezi cevabı oluşturan psişik durumlar: artmış dikkat, yükselmiş bilinç, anlayışta ani duraklama, korkutma, problem çözme, anksiyete durumları olarak sayılmaktadırlar (52, 65).

EDA, ekzosomatik ve endosomatik olarak iki yöntemle kaydedilebilmektedir (50).

Ekzosomatik Yöntem :

Deriden, üzerine yerleştirilen 2 elektrod aracılığıyla bir dış kaynaktan oluşturulan akım geçirilir. Bu yöntemde temel ilke ohm kanunudur. Bir iletkenin iki ucu arasına uygulanan potansiyel farkının (V) o iletkenden

geçen akım şiddetine (I) oranı sabittir ve iletkenin direnci olarak bilinir.

Ayrıca bir iletkenin direnci, onun iletkenlik gücü (C) ile ters orantılıdır.

($R=1/C$) Bu yöntem uygulanan akımın özelliğine göre 2 metodu içerir:

Sabit akım metodu : 2 elektrod arasına uygulanan akımın şiddeti sabit tutulur. Potansiyel değişimleri direncin değişimini yansıtır (50, 51, 52).

Sabit voltaj metodu : 2 elektrod arasına uygulanan akımın voltajı sabit tutulur. Böylece, akım şiddetinin değişmesi $1/R$ 'nin , yani iletkenliğin (C) değişimini verir. Bu yöntemle iletkenlik ölçülmektedir (50, 51, 52).

Endosomatik Yöntem :

Deriden dış kaynaklı akım geçirilmez. Elektriksel aktivitenin kaynağı derinin kendisi ve onun elektrot-elektrolit sistemi ile etkileşimidir. Bu yöntemle deri potansiyeli kaydedilmektedir (52).

Elektrodermal aktivite ile ilgili ilk çalışmalarda sabit akım metodu daha çok kullanılırken (50) 1971 yılında Lykken ve Venables' in çalışmalarında bildirdikleri standart ölçüm yöntemlerinden (66) sonra sabit voltaj metodu daha çok tercih edilmiştir. Çünkü direnç, ter bezinin dolaylı yoldan aktivitesini gösterirken, iletkenlik direkt aktiviteyi yansıtmaktadır (50, 52, 66). Bugün araştırmacıların çoğu 1967 yılında Psikofizyolojik Araştırma Topluluğu'nun Adlandırma Komitesi ve Venable ve Martin' in önerdiği terminolojiyi kullanmaktadır (50, 52). Buna göre sabit voltaj metodunun kullanıldığı çalışmalarda uyaransız dönemdeki iletkenlik değerinin deri iletkenlik seviyesi (SCL), uyararla oluşan iletkenlikteki değişme değerinin, deri iletkenlik cevabı (SCR) olarak adlandırılması önerilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler için değerlerin logaritması alınmıştır (60).

EDA modellerinde, ter bezlerinin aktivitesi, ter kanallarının doluluğu, korneum tabakasının vibrasyonu ve ilgili dermal yapılar ve membranların etkinliği gibi faktörlere dikkat edilmiştir (67).

2.2.3. ELEKTRODERMAL AKTİVİTE PARAMETRELERİ

Tonik Parametreler :

Deri İletkenliği Seviyesi (SCL) : Ter bezlerinin dinlenme durumundaki aktivitesidir (1). Çalışmamızda sabit voltaj yöntemi kullanılmıştır. Kişinin istenen bir andaki deri iletkenliği sabit voltaj cihazı üzerinden okunabilir. Cihaz 9.92' de kalibre edilmektedir. Ölçülen iletkenlik, sabit değildir. Sabit voltaj cihazı, IBM uyumlu bir bilgisayara bağlanarak BASIC dilinde yazılmış bir proğram yardımıyla, istenen bir anda traseden iletkenlik değerini okunabilmektedir. Çalışmamızda, uyarıdan önceki iletkenlik değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirilmiştir (3, 68).

Uyaranla ilişkisiz dalgalanma sıklığı (Nonspesifik dalgalanma, SCFr) : Bir uyaran olmadan ter bezi aktivitesinin geçici değişmesi olarak tanımlanabilir. SCFr, uyaransız dönemdeki dalgalanmaların sayısı zamana bölünerek bulunmaktadır (3, 69, 70).

Fazik Parametreler:

Otonomik etkili uyaranların oluşturduğu ter bezi aktivitesindeki değişikliklerdir (71). EDA çalışmalarında kullanılan uyarılar bir dizi halinde uygulanmaktadır. Bir uyarı dizisine karşı oluşan iletkenlik değişiminin cevap olarak kabul edilebilmesi için cevabın tanımlanması gerekmektedir. Araştırmacıların çoğu her uyarıyı izleyen 1-5 sn. arasında oluşan iletkenlik değişimini cevap olarak kabul etmektedir (69, 70, 72). Belirtilen zaman aralığı

dışında oluşan iletkenlik değışimleri cevap olarak değil, nonspesifik dalgalanma olarak değlendirilmektedir.

Deri iletkenliği cevap oranı (SCRr) : Bir uyarı dizisinde oluşan cevapların verilen uyarı sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır (73).

Alışkanlık Numarası : Uyarı dizisinde, ilk uyarana verilen cevabın genliği, uyarı tekrarlandıkça, genellikle küçülür ve sonunda cevap kaybolur. Bu fenomen habituation (alışkanlık ve kanıksama) olarak adlandırılmaktadır (74). Alışkanlığın değlendirilmesinde araştırmacılar değışik yollar izlemişlerdir. Çalışmamızda 3 cevapsızlık kriteri kullanılmışdır. Bu kritere göre bir uyarı dizisine karşı oluşan cevap serisinde ilk defa meydana gelen ardarda 3 cevapsızlık durumunda ilk cevapsızlığın uyarı numarası, alışkanlık numarası olarak değlendirilmektedir (70, 72).

Deri iletkenliği cevap genliği (SCRm) : Cevap genliğinin değlendirilmesi daha çok ilk cevapta yapılmaktadır (72).

Zaman bağımlı parametreler : Cevabın latensi, pike çıkış ve iniş hızları az sayıda çalışmada değlendirilmişdir (1).

2.2.4. EDA'YI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

EDA'yı etkileyen durumlar; fizyolojik faktörler, ölçüm sistemine ait faktörler, çevresel ve kişisel faktörler olarak 4 başlık altında incelenebilir.

Fizyolojik Faktörler :

Periferik faktörler :

Katekolaminler : Adrenalin ve noradrenalinin intradermal enjeksiyonu lokal terlemeye neden olur. Bu etki atropin ile değil, fentolamin ile bloke olur. Dolaşımdaki katekolaminler ekrin terlemeyi azaltmaktadır.

ADH : Kanalların suya geçirgenliği artırarak ter salgısını azaltıcı etkisi bulunmaktadır.

Aldesteron : Ter sodyum konsantrasyonunu etkilerler.

Progesteron : Palmar ekrin terlemeyi azaltırlar (1).

Merkezi sinir sistemi ile ilgili faktörler :

Merkezi sinir sisteminin (MSS) özellikle dikkat, bilgi, algılama fonksiyonları ile ilgili merkezlerin EDA' dan sorumlu olduğu düşünülmektedir. MSS'inin değişik bölgelerini uyararak yada zedeleyerek yapılan çalışmalar, EDA'nın oluşumunda ve kontrolünde MSS'inin önemli rolünü ortaya koymuştur. Son yıllarda şizofreni, depresyon, anksiyete gibi çeşitli psikiyatrik hastalarda sağlıklı kişilerden farklı EDA bulguları saptayan, farklı serebral hemisferleri meşgul eden algılama işlemleri kullanarak hemisferlerin aktivasyonunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bulber alan ve arka hipotalamus arasındaki bölge ile ön hipotalamusun uyarılmasının, küçük eşik değer voltajında elektrodermal cevaplar oluşturabildiği bildirilmiştir (75). Limbik korteksin uyarılması ile yine dermal cevaplar oluşturulmuştur (67). Hipokampus ve forniksin uyarılması ile deri potansiyel cevapları inhibe olmuş, amigdal ve lateral preoptik alanların uyarılması, deri potansiyeli cevaplarını kolaylaştırmıştır (59).

Deri iletkenliğinde eksitator role sahip 5 yapı bulunduğu bildirilmiştir; Sensoriomotor alan, serebral korteksin anterior limbik ve infralimbik alanları, dorsal talamus, anterior hipotalamus, beyin sapı retiküler aktive edici sistem. Ön hipotalamusun beyindeki en güçlü eksitator merkez olduğu bildirilmiştir

(1). Beyinden başlayıp medulla spinalis aracılığı ile ekrin ter bezlerine ulaşan kortikal kontrol sisteminin 3 sistemi içerdiği bildirilmiştir (76) :

a) Premotor korteksden (Brodman'ın 6. alanı) piramidal lifler içinde efferent lifler,

b) Lateral frontal korteksden başlayıp retiküler formasyon, amigdal nükleus ve hipokampusdan geçen lifler,

c) Ön hipotalamusdan başlayan lifler (50).

Oryanting refleksin efferent sisteminin, nonspesifik talamik sistem ve beyin sapının retiküler formasyonu seviyesinde bulunduğu, afferent bağlantıların ise büyük hemisferlerin korteksi seviyesinde yer aldığı, serebral hemisferlerin neokorteksinin ve frontal lob korteksinin refleks düzenlenmesinde görev yaptığı ileri sürülmüştür (1) .

Ölçüm sistemine ait faktörler :

Elektrod alanı : Deri iletkenlik ölçümleri ile elektrod alanı arasında doğrudan bir ilişki bulunduğundan ölçümler $\mu\text{mho}/\text{cm}^2$ olarak spesifik iletkenlik birimi ile değerlendirilmektedir (66).

Elektrolit : Elektrodların temas ortamı ter sıvısına yaklaşık izotonik olmalıdır (50, 51). Hipertonik jeller, SCL seviyelerini azalttığından kullanılmamalıdır (77). Ayrıca solüsyonun kullanılan elektrod sistemi ile uyumlu olması gerekmektedir. Ag/AgCl elektrod için 0.05M NaCl'ün olduğu bildirilmiştir (51, 52, 77).

Elektrot : Son yıllarda bipolar sistem ile kayıt alınmaktadır. Bu sistem, iki benzer alana yerleştirilen 2 aktif elektrot ile kayıt alınması prensibine dayanır. Böylece, unipolar sistemde görülen 2 elektrod arasında oluşan

potansiyel farklılık, bipolar sistemle ortadan kalkar (51). Ag/AgCl elektrodlar kullanılır. Bu elektrodlar hem deri yüzeyi, hemde elektrot kremi ile uyumludur (77).

Polarizasyon : Uygulanan akıma ters yönde bir elektromotor kuvvetin gelişmesidir ve ölçümleri etkilemektedir. Polarizasyonu en aza indirmek için, bir metalin kendi tuzlarından biri ile temas ettiği elektrodlar kullanılmalıdır (52).

Kayıt bölgesi : En yoğun ter bezi konsantrasyonu ve en yüksek iletkenliğe sahip alanlar palmar ve planter bölgeler olduğu için, SCL'nin en kolay bu bölgelerden elde edildiği bildirilmektedir (55).

Çevresel Faktörler :

Isı : Bazı araştırmacılar ısının ölçümler üzerine etkili olmadığını bildirirken (51), bazıları ısı ile ölçümler arasında doğrusal bir ilişki bulmuşlardır (52).

Nem : Deri iletkenliği ile nem ortamı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmektedir (51).

Ölçüm Zamanı : Deri iletkenliğinin maksimum değerinin günün ortası civarında olduğu bildirilmektedir (51).

Kişisel Faktörler :

Yaş : Adolesan dönemde, deri iletkenliği buluş çağına göre 2 kat artarken (51), yaşlanma ile deri iletkenliği azalır (78).

Seks : Adolesan dönemde, kızların deri iletkenliği daha düşüktür. Yaşlanma ile bu fark ortadan kalkar.

İrk : Zencilerdeki deri iletkenliği beyazlara göre daha düşüktür.

Kişilik yapısı : Kişinin içinde bulunduğu psikolojik durum ölçüm sonuçlarını etkiler (1).

Lateralite : EDA'nın kontrlateral inhibisyonu ile kontrol edildiğine inanılmaktadır. Aktive edilen hemisfer ile aynı ,karşı taraf kaydında daha büyük EDA değerleri bildirilmiştir (79).

2.2.5. ELEKTRODERMAL AKTİVİTENİN KLİNİK UYGULANIMI

Elektrodermal ölçümler psikofizyolojik durumu tayin etmede kullanılabilir (1). Şizofrenik hastalarda EDA çalışmaları çok eskiye dayanmaktadır. Fonksiyonel psikozluların doğdukları aylara göre EDA değişikliklerinin incelendiği çalışmada, kış aylarında doğanların geçirdikleri viral enfeksiyon veya diğer perinatal komplikasyonlar sonucu elektrodermal aktivite cevabının azaldığı gözlenmiştir. Bu durumdan beyin temporal lobunun etkilenmesi sorumlu tutulmuştur (80). Depresif hastalarda (81) ve yine intihar girişiminde bulunan depresif hastalarda (82) elektrodermal aktivitede cevap azlığı yada cevapsızlığın kontrole göre fazla olduğu bulunmuştur. Otistik çocuklarda ise EDA' da hiperaktivite gözlenmiştir (83).

3. MATERYAL METOD

3.1. DENEY GRUPLARI

Bu çalışma yaş sınırı 17-60 olan (ortalama 32.02), 20'si erkek ve 23'ü kadın toplam 43 sağlıklı kontrol ile yaş sınırı 21-62 olan (ortalama 39.6), 12'si erkek ve 31'i kadın toplam 43 hipertiroidili hasta üzerinde yapıldı.

EDA kayıtları, tonik (deri iletkenlik seviyesi, deri iletkenliği dalgalanma hızı) ve fazik (deri iletkenliği cevap oranı, alışkanlık numarası, alışkanlık durumu, cevabın büyüklüğü, zaman bağımlı parametreler) parametreler olarak iki ayrı deneyle alındı.

Hipertiroidili hastalardan EDA kayıtları 1993 - 1995 döneminde Erciyes Üniversitesi (E.Ü.) Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak hipertiroidi düşünülen ve plazma hormon düzeyleri, tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi ile hipertiroidi (multinodüler guatr tipi) teşhisi konan kişilerden alındı. Deneye alınan subjelerin psikiyatrik muayeneleri, MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) (84) ve CAS (Clinical Anxiety Scale) (85) skorlamalarına göre rastgele seçilen 25 hipertiroidili hastada E.Ü. Tıp Fak. Psikiyatri Bölümü tarafından yapıldı. MADRS on başlıktan oluşup (görünür keder, bildirilen keder, iç gerilim, iştah azalması, uyku azalması, korelasyon bozukluğu, yorgunluk, hissetme yetersizliği, kötümser düşünceler, intihar etme fikri) her bir başlık için yedi ayrı puandan (0-6) biri verildi. CAS altı ayrı başlıktan oluşup (psijik gerilim,

adale gerimi, ürkme cevapları, üzüntülü hal, endişeli hal, huzursuzluk) her bir başlık için beş ayrı puandan (0-4) biri verildi. MADRS skorlamasına göre 0-10 normal, 10-20 hafif, 20-40 orta, 40-60 ağır depresyonlu olarak değerlendirildi. CAS skorlamasına göre de 0-6 normal, 6-12 hafif, 12-18 orta ve 18-24 şiddetli anksiyeteli olarak değerlendirildi.

Deneye katılan 43 hipertiroidili hastadan 11 ' i günde 300-1500 mg. dozları arasında antitiroidal ilaç (propiltiourasil) kullanmaktaydı. Bu nedenle deney grupları; sağlıklı kontrol, ilaç kullanan hipertiroidili hasta, ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta olarak 3 gruba ayrıldı.

Tedavinin ortalama süresi 2.8 yıl (1 ay -16 yıl) arasında değişmekteydi.

Elektrodermal aktivite kaydı almaya başlamadan önce, bireylerin kayıt yapılacak deri bölgeleri incelendi. Delik, kesik gibi lezyonları olanlar deneye alınmadı. Deneye alınan kişilerden ölçüm yapılmadan önce ellerini sabunlu su ile yıkamaları istendi. Deneyler yarı karanlık ve sessiz bir odada yapıldı. Her deney süresince bir termometre ile oda ısısı ölçülerek 24-25 C°derecede sıcaklık olması sağlandı.

Humiditimetre ile oda nemi ölçüldü ve kayıtlar % 50-70 nem oranında yapıldı. Kişinin deneyde kullanılan aletlere adaptasyonuna önem verildi. Kayıt öncesi konuşulup, deney hakkında bilgi vererek rahatlamaları sağlandı. Deney sırasında gözlerini açık tutmaları, çok derin nefes almamaları ve mümkün olduğu kadar hareketsiz kalmaları gerektiği söylendi.

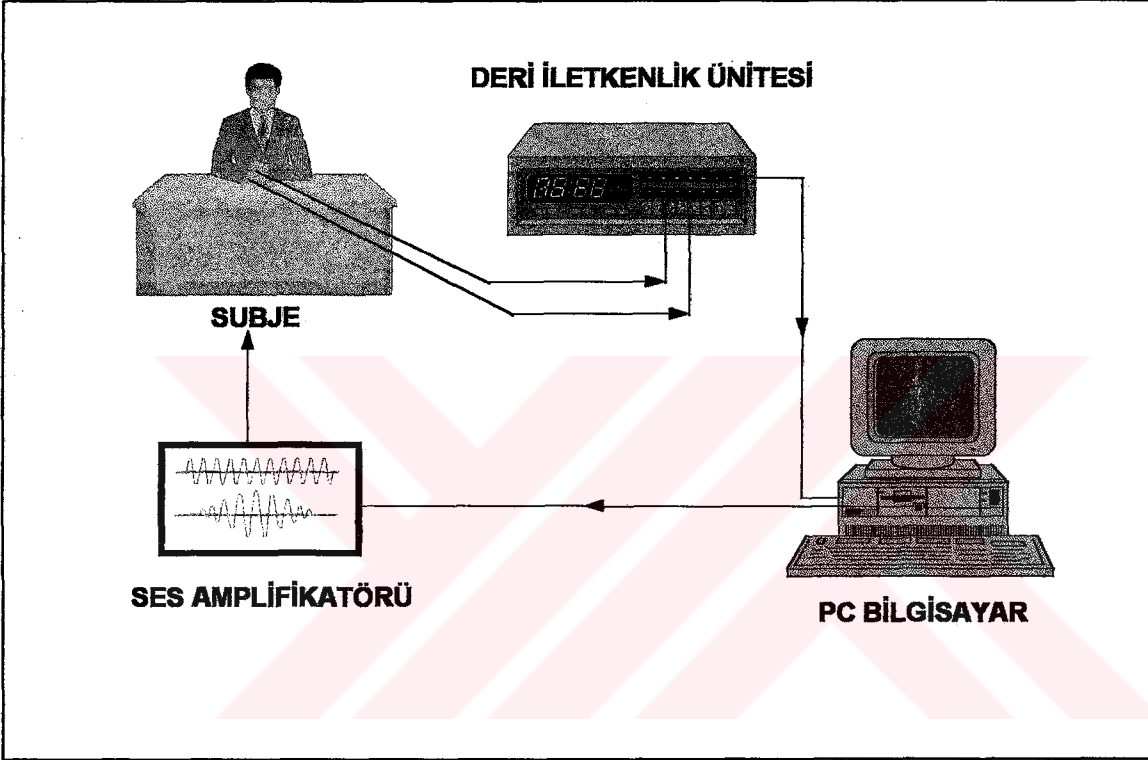
Hipertiroidili hasta grubu ve kontrol grubu için Şekil 3.1' de sunulan form dolduruldu.

DENEY KAYIT FORMU		
Adı Soyadı		Kayıt Tarihi
Protokol Numarası		Oda Sıcaklığı
Yaşı		Kullandığı el
Cinsiyeti		
Mevcut ve Geçirdiği Hastalıklar		
Hastalığın Süresi		
Kullandığı antitiroidal ilaçlar		
Serbest T ₃ (s T ₃)		
Serbest T ₄ (s T ₄)		
Total T ₃ (t T ₃)		
Total T ₄ (t T ₄)		
TSH		
Deri İletkenlik Seviyesi (SCL)		
Uyaranla İlişkisiz Dalgalanma Hızı (SCFr)		
Deri İletkenliği Cevap Büyüklüğü (SCRm)		
Deri İletkenlik Cevabı Alışkanlık İndeksi (HN)		
Deri İletkenliği Cevaplılık Oranı (SCRr)		

Şekil 3.1. Deneye alınan subjelerle ilgili bilgilerin ve deney sonuçlarının kaydedildiği form.

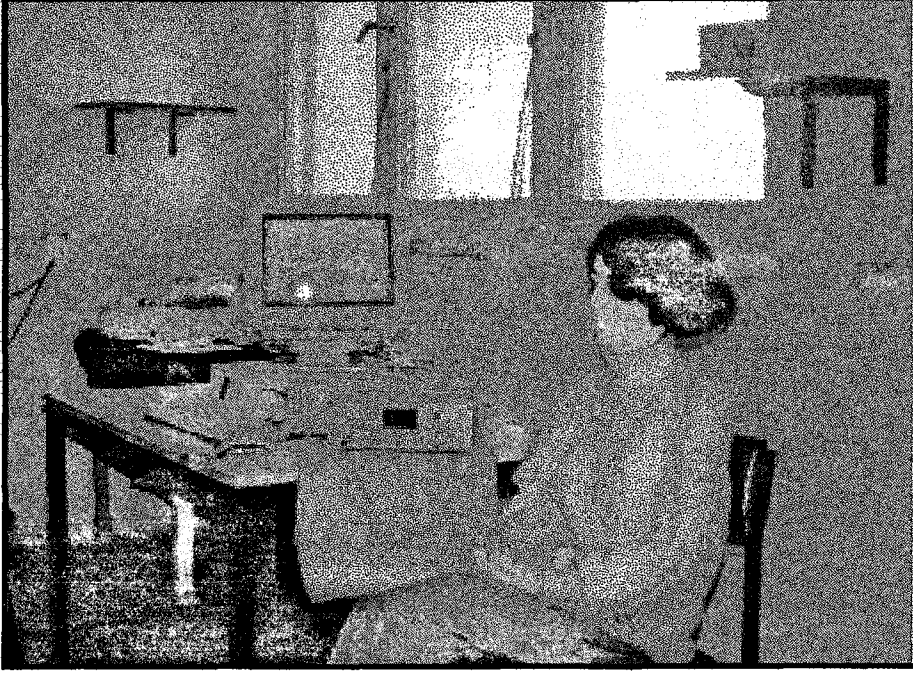
3.2. EDA ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Hipertiroidili hasta ve kontrol gruplarında ölçümler Şekil 3.2' de şema ile gösterilen deney sistemi yardımıyla yapıldı (Resim 3.1). Bütün subjelere Bölüm 3.1' de belirtilen deney öncesi işlemler uygulandı.

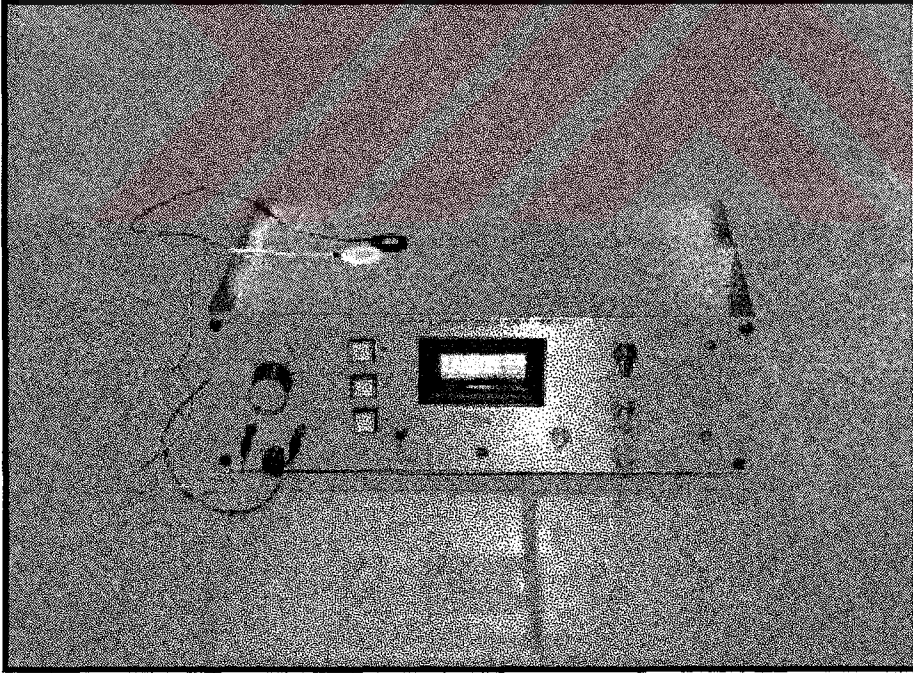


Şekil 3.2. Deney Sistemi Şeması

EDA kayıtları, subjenin kullanmadığı elinin baş ve işaret parmaklarının, distal falankslarının palmar bölümlerinden, çapları 0.8 cm. olan 2 Ag/AgCl elektrod aracılığıyla alındı. Deri ile elektrod arasına Venable ve Martinin önerilerine göre hazırlanan elektrod jeli uygulandı (66). Jel, deneyden bir gün önce, 2.39 gram NaCl 100cc distile suda çözüldükten sonra (0.05 M), 2 gram agar agar ilave edilip, kaynatılarak hazırlandı. Soğuduktan sonra +4 C° 'de muhafaza edildi.



Resim 3.1. Şekil 3.2' de şematik olarak sunulan ölçü kayıt ve değerlendirme düzeninin görünüşü.



Resim 3.2. E.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Laboratuvarında yapımı gerçekleştirilen Deri İletkenlik Ünitesi.

Jel ile içleri kaplanan elektrodlar, yapımı laboratuvarımızda gerçekleştirilen Deri İletkenlik Ünitesi'ne (Skin Conductance Unit = SCU) bağlandı (Resim 3.2.). 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. Bu sinyaller, PC bilgisayar (80286 mikroişlemcili) yardımıyla 5 Hz örnekleme hızında digital değerlere dönüştürülerek laboratuvarımızda geliştirilen bilgisayar programı (ACPEOM) yardımıyla, Bölüm 3.3' de belirtilen şekilde hesaplandı (86).

Deneyler aşağıda belirtildiği şekilde iki aşamalı olarak yapıldı;

Deney 1 : Subjeler rahat bir sandalyeye oturtuldu.Elektrodlar jel ile kaplanıp kayıt bölgesine yerleştirildi. Deri İletkenliği Ünitesi kalibre edildikten sonra 2 dakika süre ile hiçbir uyarı verilmeden, Dinlenim Deri İletkenlik Seviyesi (SCL) kaydedildi ve bu kayıta oluşan spontan dalgalanmalar (SCFr) sayıldı. Tonik cevap olarak adlandırılan bu 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 uyararı, bilgisayarın ses ünitesi tarafından 1 KHz frekansda, 90 dB şiddetinde, sinüsoidal dalga tipinde 30 - 60 saniye aralarla oluşturularak ses yükselticisi (Harward Audio Amplifier) aracılığı ile subjeye dinletildi.10 dak. 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 Deri İletkenlik Cevabı (SCR)

olarak kabul edildi.Cevap elde edilen subjelerde aşağıda belirtilen parametreler hesaplandı.

3.3. EDA PARAMETRELERİNİN HESAPLANMA YÖNTEMLERİ

Elde edilen uyarandan bağımsız ve uyarana bağımlı EDA parametreleri, Bölüm 3.2 de belirtilen ACPEOM programı yardımıyla aşağıdaki şekilde hesaplandı.

A-) Uyarandan Bağımsız Parametreler (TONİK EDA) :

- **Deri İletkenlik Seviyesi (SCL) :** (log μmho) iki dakikalık uyarısız periyod süresince deri iletkenlik ünitesi tarafından okunan SCL değerleri iki dakika sonunda ortalama SCL olarak bilgisayarda değerlendirildi.

- **Deri İletkenliği Dalgalanma Hızı (SCFr) :** (.../dak) İki dakikalık uyarısız periodda oluşan dalgalanmalar sayıldı.Bu değer ikiye bölünerek dakikadaki spontan cevapların sayısı bulundu.

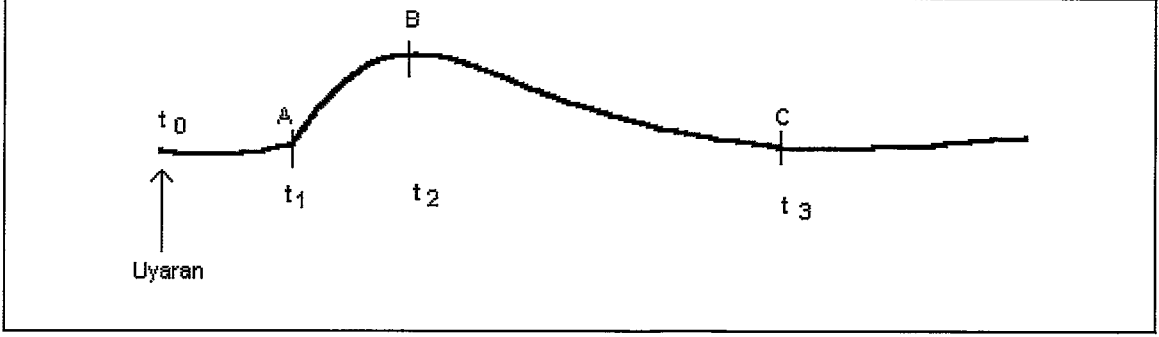
B-) Uyarana Bağımlı Parametreler (FAZİK EDA) :

- **Deri İletkenliği Cevap Oranı (SCRr) :** Bir uyarı dizisinde oluşan cevapların verilen uyarı sayısına oranı olarak değerlendirildi (/15).

- **Alışkanlık Numarası (HN) :** Ard arda 3 ses uyarısına cevap vermeme durumunda son cevabın uyarı numarası olarak alındı.

- **Alışkanlık Durumu :** İlk 2 uyarana cevap verenler hızlı habitatör, uyarı dizisi sırasında 2. uyarandan sonra alışkanlık gösterenler habitatör, 15 uyarana alışkanlık göstermeyen subjeler ise nonhabitatör olarak değerlendirildi.

SCRm, SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd Şekil 3.3 de şematik olarak verilen cevap trasesi üzerinde işaretlenen noktalar yardımıyla aşağıdaki şekilde hesaplandı ;



Şekil 3 . 3. Şematik cevap trasesi .

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

$$\text{SCRm} = \frac{\ln B - \ln A}{0.098}$$

\ln = Doğal logaritma

0.098=Elektrod alanı

Zaman Bağımlı Parametreler :

- **Cevabın Başlama Zamanı (SCRol)** : (msn)

$$\text{SCRol} = t_1 - t_0$$

- **Pike Ulaşma Zamanı (SCRpl)** : (msn)

$$\text{SCRpl} = t_2 - t_1$$

- **Cevabın Süresi (SCRd)** : (msn)

$$\text{SCRd} = t_3 - t_1$$

- **Ortalama Pike Çıkış Hızı (SCrp) :** ($\mu\text{mho/ms}$)

$$\text{Scrp} = \frac{\ln B - \ln A}{t_2 - t_1}$$

- **Ortalama Pikten İniş Hızı (SCrd) :** ($\mu\text{mho/ms}$)

$$\text{Scrd} = \frac{\ln B - \ln C}{t_3 - t_2}$$

3.4. TİROİD HORMONLARI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

3.4.1. İmmunoradyometrik (IRMA) Yöntem İle TSH Ölçümü

Ölçümler için aşağıdaki işlem basamakları uygulandı:

- Sekiz ligand kaplı tüpe A,B,C,D,E,F,G ve H olarak harf verildi. Her tüpten 2 adet hazırlanmak üzere 200' er μl . standart solusyonlar değişik dilüsyonlarda eklendi.Total aktiviteyi saptamak için kaplı olmayan T tüpünden 2 adet hazırlandı.

Standart solüsyonlar aşağıda belirtildiği gibi kullanıldı:

Standartlar ($\mu\text{U/ml}$):

T	-
A	0
B	0.15
C	0.5
D	1.5
E	4
F	15
G	60
H	150

- Hasta serumundan 10 adet ligand kaplı tübe, kontrol serumundan ayrı 10 adet ligand kaplı tübe 200' er µl. koyuldu.
- Bütün tüplere 200 µl. I¹²⁵ işaretli TSH eklendi.
- Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyonda kaldı.
- T tübü hariç bütün tüplere 25 µl. antiligand eklendi.
- Oda sıcaklığında 1 saat sallayıcı üzerinde inkübasyona bırakıldı
- Üstte kalan kısım döküldü.
- 2 ml. yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı.
- Gama Counter'da 1 dak.sayıldı.
- Buradan elde edilen sayıya göre bir standart eğriden hormon konsantrasyonları okundu.

3.4.2. Radyoimmünassay (RIA) Yöntemi İle T3 ve T4 hormonları Ölçümü

Ölçümler için aşağıdaki işlem basamakları uygulandı:

Total sayım için 2 adet (T) ve spesifik olmayan bağlanmalar için 2 adet polipropilen tüp hazırlandı. Antikor kaplı tüplere A' dan F' ye kadar harf verilerek 2' şer adet standartların değişik dilüsyonlarından 25 µl.-100 µl. arası eklendi. Hasta ve kontrol gruplarının serumlarından, standart solüsyona eşit miktarda 1' den 10' a kadar hazırlanan antikor kaplı tüplere konuldu. Her tüpün üzerine 1' er ml. I¹²⁵ işaretli, ölçülecek olan hormondan eklendi. 37 C° ' de 1 ile 3 saat arasında inkübasyonda bekletildi. Üzerinde kalan sıvı kısım döküldü. Gama Counter' da 1 dak.sayıldı. Burada elde edilen sayıya göre bir standart eğriden hormon konsantrasyonları okundu.

fT_3, fT_4, tt_3, tt_4 hormon ölçümleri RIA, TSH ise IRMA metodu ile ticari kitler aracılığıyla (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles , USA) yapıldı. Hormonların normal sınırları fT_3 : 1,4 -4.4 pg /ml, fT_4 :0.8 -2.0 ng/ dl, tt_3 :86- 187 ng /dl, tt_4 :4.5- 12.5 μ g /dl, TSH:0.4 -4.5 μ iu /ml ;ölçümlerin duyarlılığı fT_3 : 0.2 pg /ml, fT_4 :0.01 ng/ dl, tt_3 :7 ng /dl, tt_4 :0.25 μ g /dl, TSH:0.03 μ iu /ml ; ölçümler arası değişim katsayıları fT_3 : 4.7 ± 0.13 ' de %2.8, fT_4 : %7-9, tt_3 : 112 ± 7.4 ' de %6.6, tt_4 : 7.2 ± 0.58 ' de %8.1, TSH: 10.1 ± 0.60 ' da %5.6; ölçüm içi değişim katsayıları fT_3 : 6.1 pg /ml'de %4.8, fT_4 : %5, tt_3 : 166 ± 9.8 ' de %5.9, tt_4 : 4.5 ± 0.15 ' de %3.3, TSH: 1.1 ± 0.31 ' de %2.8 olarak değişmektedir.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Hipertiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre yüzdelerinin karşılaştırılmasında khi kare testi, hasta ve kontrol grubu hormon değerlerinin karşılaştırılmasında student t testi uygulandı. MADRS ve CAS skorlarının sonuçları tek yönlü ANOVA testi yapılarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunun SCL, SCFr, SCRr, HN, SCRm, SCRoI, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd, parametrelerine cinsiyetin etkisini araştırmak üzere ANOVA testi yapıldı. Gruplar arası ilişki saptanan, parametrik değerlerden olan SCL, SCRr, HN, SCRoI, SCRd, değerlerinin kontrol ve hasta gruplarındaki tedavi durumuna göre karşılaştırılmasında Student t testi uygulandı.

Non parametrik değerlerden oluşan alışkanlık durumunun değerlendirilmesi için hasta ve kontrol grupları arasında khi kare testi yapıldı.

EDA parametreleri ile yaş arasındaki ilişkiyi saptamak üzere korelasyon testi yapıldı (14).

4. BULGULAR

4.1.DENEY GRUPLARI

Deneye alınan kontrol ve hipertiroidili hasta grubundaki subjelerin cinsiyete göre yüzdeleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.Gruplar arası cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak farklı bulunmuştur [$\chi^2(1)=3.413,p<0.05$].

Tablo 4.1. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubundaki subjelerin cinsiyete göre % değerleri.

	KONTROL		HIPERTİROİDİLİ HASTA	
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN
n(subje sayısı)	20	23	12	31
%	46.81	53.19	27.91	72.09

Hasta ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri Tablo 4.2 de görülmektedir. İstatistiksel olarak, her iki grubun hormon değerlerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Kontrol ve hipertiroidili hasta gruplarında hormon değerleri

	KONTROL	HASTA	P
tT3	7.78±0.26	13.71±0.81	0.0001
tT4	1.38±0.09	3.86±0.39	0.0001
sT3	3.22±0.16	8.43±0.39	0.0001
sT4	1.29±0.28	3.92±2.62	0.0001
TSH	1.07±0.08	0.62±0.139	0.006

t=total, s=serbest, T3 :Triiyodotironin, T4: Tiroksin TSH=Tiroid Stimüle Edici Hormon. Değerler X±SD olarak verilmiştir.

İstatistik hesapları Student t testine göre yapılmıştır. *:p<0.0001

Hasta grubundaki kişilerde,hipertiroidi hastalığının süresinin 1 ay ile 20 yıl arasında değiştiği saptanmıştır.

Subjelerin psikiyatrik değerlendirilmelerinde MADRS skorlaması 2 ile 14, CAS skorlaması 3 ile 12 değerleri arasında bulunmuştur. İlaç kullanmayan hastalarda MADRS 6.26 ± 1.13 , CAS 7.65 ± 0.86 , ilaç kullanan hastalarda MADRS 7.45 ± 1.25 , CAS 6.71 ± 1.13 ortalama değerleri bulunmuştur. Yapılan tek yönlü ANOVA testine göre anlamlı sonuç bulunmamakla birlikte, hasta grubunda düşük derecede anksiyete saptanmıştır.

4.2. EDA ÖLÇÜMLERİ

4.2.1. UYARANDAN BAĞIMSIZ PARAMETRELER (TONİK EDA)

Deri İletkenlik Seviyesi (SCL) ve Uyararla İlişkisiz Dalgalanma Hızı (SCFr) parametreleri:

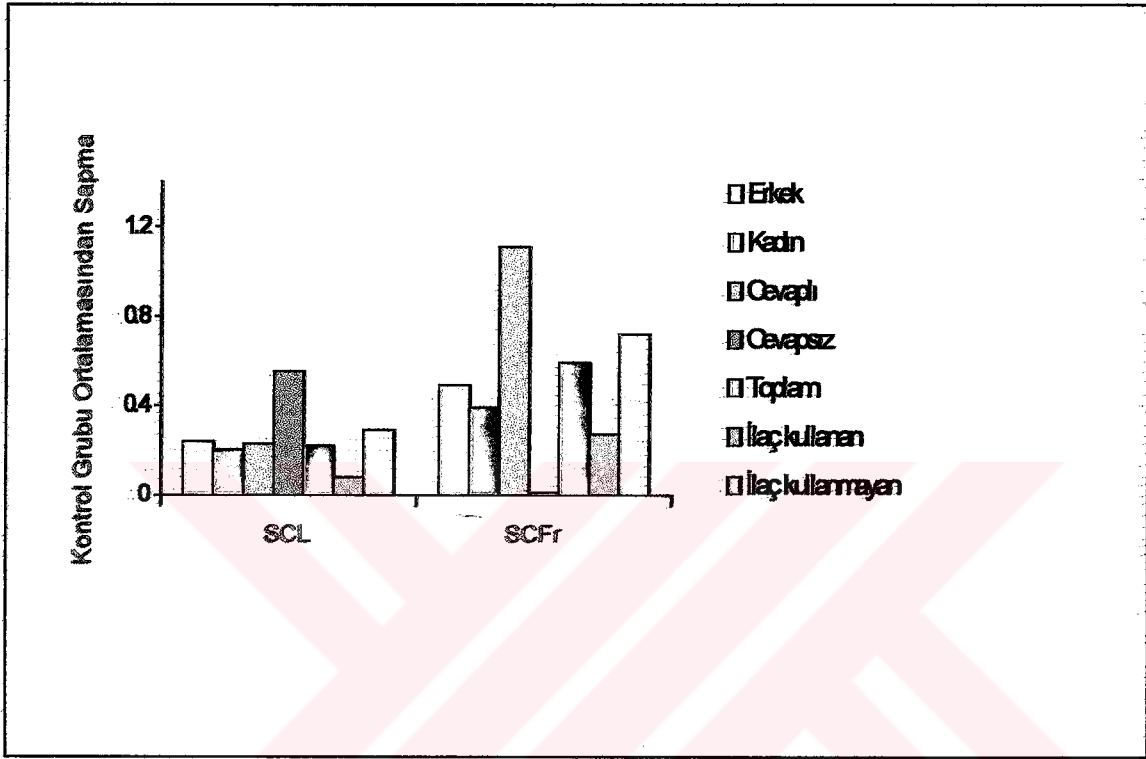
Tablo 4.3'de kontrol grubunda cinsiyete ve cevaplılık durumuna göre, hipertiroidili hasta grubunda cinsiyet, cevaplılık, ilaç kullanıp kullanmama durumlarına göre ortalama SCL ve SCFr değerleri sunulmuştur.

Tablo 4.3. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubundaki subjelerde ortalama SCL ve SCFr değerleri

NORMAL KONTROL	n	SCL(mmho)	SCFr (/dak)
ERKEK	20	2.21 ± 0.09	2.21 ± 0.48
KADIN	23	2.07 ± 0.09	2.59 ± 0.80
CEVAPLI	41	2.13 ± 0.41	2.41 ± 3.05
CEVAPSIZ	2	1.56 ± 0.84	0.00 ± 0.00
TOPLAM	43	2.13 ± 0.56	2.41 ± 3.05
HİPERTİROİDİLİ HASTA			
ERKEK	12	2.43 ± 0.19	2.67 ± 0.54
KADIN	31	2.25 ± 0.08	2.94 ± 0.62
CEVAPLI	35	2.34 ± 0.54	3.51 ± 3.06
CEVAPSIZ	8	1.96 ± 0.60	0.00 ± 0.00
İLAÇ KULLANAN	14	2.15 ± 0.47	2.57 ± 0.55
İLAÇ KULLANMAYAN	29	2.43 ± 0.56	3.00 ± 0.65
TOPLAM	43	2.27 ± 0.56	2.86 ± 0.47

n: Subje sayısı Değerler $X \pm SD$ olarak verilmiştir. SCL: Deri İletkenlik Seviyesi, SCFr: Uyararla İlişkisiz Dalgalanma Hızı

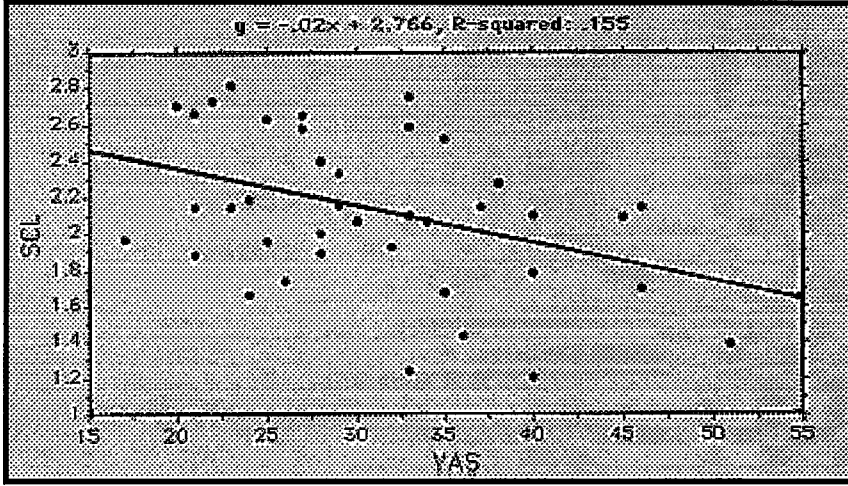
Tablo 4.3' de verilen ortalama SCL ve SCFr değerlerinin grafik olarak gösterilmesi, Şekil 4.1'de hipertiroidili hastalarda SCL ve SCFr değerlerinin kontrol grubu ortalamalarından sapmaları olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Hipertiroidili hastalarda SCL ve SCFr' nin kontrol grubu ortalamasından sapmaları.
SCL: Deri İletkenlik Seviyesi, SCFr: Uyararla İlişkisiz Dalgalanma Hızı

Yaş:

SCL değerlerinde, uygulanan korelasyon testine göre , cevaplı kontrol grubunda yaş ile anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.011$, $n=41$) (Şekil 4.2). Cevaplı hipertiroidili hasta grubu ($n=35$) ve cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubu ($n=76$) SCL'si ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 4.2. Cevaplı kontrol gruplarının SCL' si ile yaş arasındaki ilişki.

SCFr değerlerinde, uygulanan korelasyon testine göre, cevaplı kontrol, cevaplı hipertiroidili hasta ,cevaplı kontrol+hipertiroidili hasta gruplarında yaş ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Cinsiyet:

SCL ve SCFr parametrelerine cinsiyetin ve grupların etkisi (ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta, kontrol) varyans analizi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel bulgular Tablo 4.4' de sunulmuştur.

SCL parametresinde , cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış , gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.048$).

SCFr parametresinde, cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4. SCL ve SCFr parametrelerine cinsiyet ve grupların (ilaç kullanan hasta , ilaç kullanmayan hasta ,kontrol) etkisi .

		ANOVA (VARYANS ANALİZİ)
SCL(mmho)	CİNSİYET	F=0.39 p>0.59
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=3.18 p<0.048 *
	ETKİLEŞİM	F=1.73 p>0.18
SCFr(/ dak)	CİNSİYET	F=1.05 p>0.37
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=1.09 p>0.34
	ETKİLEŞİM	F=0.31 p>0.73

* :% 5 seviyesinin altında anlamlıdır. Subje sayısı (n)=76

SCL: Deri İletkenlik Seviyesi, SCFr:Uyaranla İlişkiziz Dalgalanma Hızı,

SCL değerlerinde, cinsiyet durumunun değerlendirildiği grupların (kontrol, ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta) Student t testi ile istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 4.5'de sunulmuştur. Cevaplı ilaç kullanmayan hastaların SCL değerleri, cevaplı kontrol grubununkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.017$). Cevaplı ilaç kullanmayan hastaların SCL' lerinin, cevaplı ilaç kullanan hasta SCL' lerinden daha yüksek olduğu saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Cevaplı ilaç kullanan hastaların SCL değerleri , cevaplı kontrol grubununkinden yüksek olduğu saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

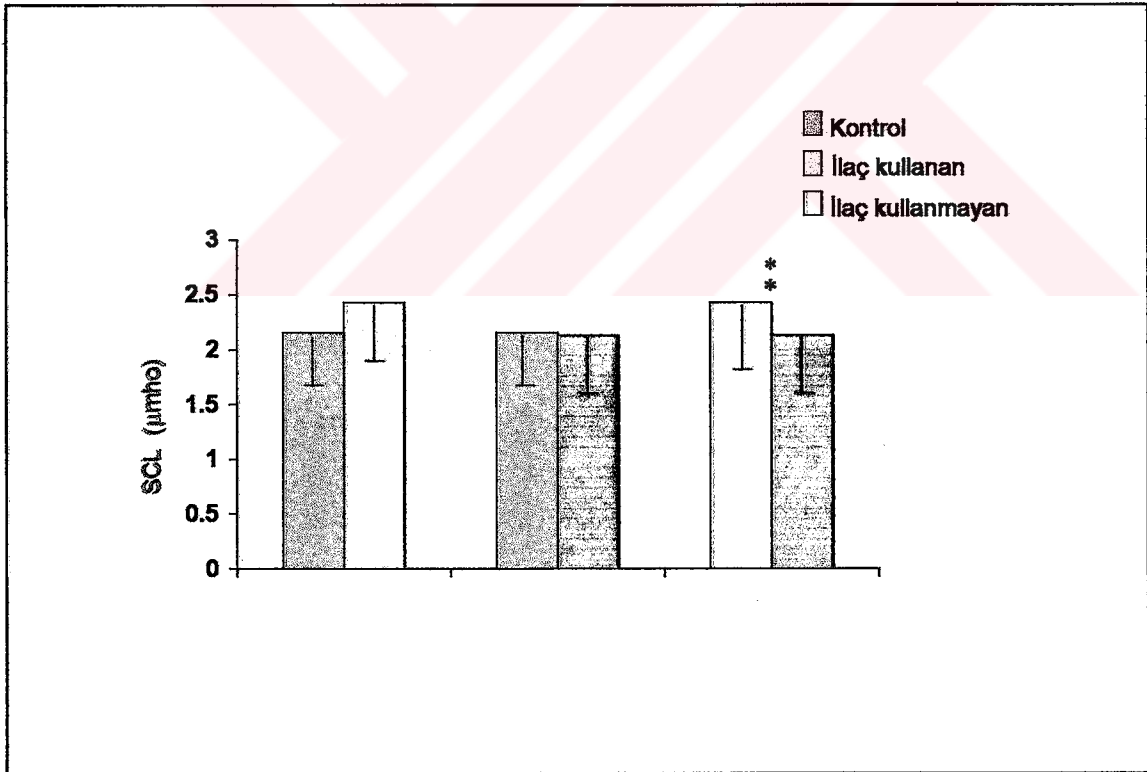
Tablo 4.5'de ortalama değerleri verilen kontrol ve hipertiroidili hasta grupları SCL değerlerinin, ilaç kullanıp kullanmamalarına göre istatistiksel karşılaştırılmaları Şekil 4.3.' de grafikleştirilmiştir.

Tablo 4.5: Grupların ortalama SCL değerleri ve karşılaştırmaları.

	ORTALAMA DEğERLER			İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMALARI		
	KONTROL (1)	İLAĀ KULLANAN HASTA (2)	İLAĀ KULLANMAYAN HASTA (3)	1 ve 2	1 ve 3	2 ve 3
n	41	11	24			
SCL	2.13±0.56	2.15±0.47	2.43±0.56	t=0.13 p>0.89	t=2.44 p<0.017 *	t=1.42 p>0.16

İstatistik hesapları Student t testine göre yapılmıştır. * : % 5 seviyesinin altında anlamlıdır.

SCL: Deri İletkenlik Seviyesi



Şekil 4.3.SCL değerlerinin, ilaĀ kullanıp kullanılmamalarına göre kontrol ve hipertiroidili hasta grubunda karşılaştırılması.

Değerler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir. **: p<0.01

4.2.2. UYARANA BAĞIMLI PARAMETRELER (FAZİK EDA)

Deri iletkenliği Cevaplılık Oranı (SCRr) ve Alışkanlık Numarası (HN) parametreleri:

Tablo 4.6' da kontrol grubunda cinsiyete ve cevaplılık durumuna göre, hipertiroidili hasta grubunda cinsiyet,cevaplılık, ilaç kullanıp kullanmama durumlarına göre ortalama SCRr ve HN değerleri sunulmuştur.

Tablo 4.6. Kontrol grubunda ve hipertiroidili hastalarda ortalama SCRr ve HN değerleri.

CEVAPLI KONTROLLER	n	SCRr	HN
ERKEK	19	0.52±0.07	9.11±1.39
KADIN	22	0.48±0.06	7.36±1.22
TOPLAM	41	0.50±0.32	8.17±5.89
CEVAPLI HASTALAR			
ERKEK	11	0.70±0.08	12.18±1.45
KADIN	24	0.51±0.06	8.33±1.13
İLAÇ KULLANMAYAN	24	0.66±0.32	11.13±5.55
İLAÇ KULLANAN	11	0.37±0.23	6.09±3.80
TOPLAM	35	0.57±0.05	9.54±1.15

n: Subje sayısı Değerler X±SD olarak verilmiştir.
SCRr:Deri iletkenliği Cevaplılık Oranı HN:Alışkanlık Numarası

Tablo 4.6'da verilen ortalama SCRr ve HN değerleri, Şekil 4.4'de hipertiroidili hastalarda SCRr değerlerinin kontrol grubu ortalamalarından sapmaları, Şekil 4.5'de ise hipertiroidili hastalarda HN değerlerinin kontrol grubu ortalamalarından sapmaları olarak verilmiştir.

Yaş:

SCRr değerleri ile yaş arasında yapılan korelasyon testine göre, cevaplı kontrol grubunda ($R=0.145, p>0.36, n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.14, p>0.39, n=35$), cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.05, p>0.66, n=76$), anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

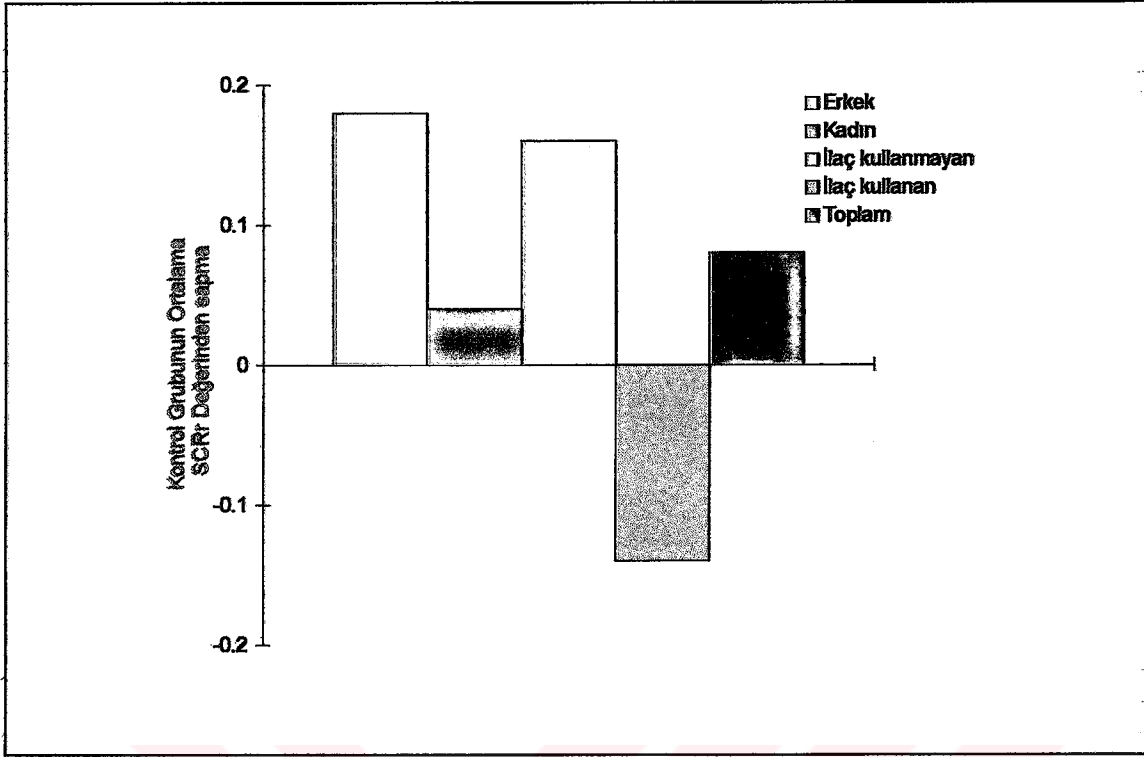
HN değerleri ile yaş arasında yapılan korelasyon testine göre , cevaplı kontrol grubunda ($R=0.087, p>0.58, n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.06, p>0.70, n=35$), cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.04, p>0.73, n=76$) anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Cinsiyet:

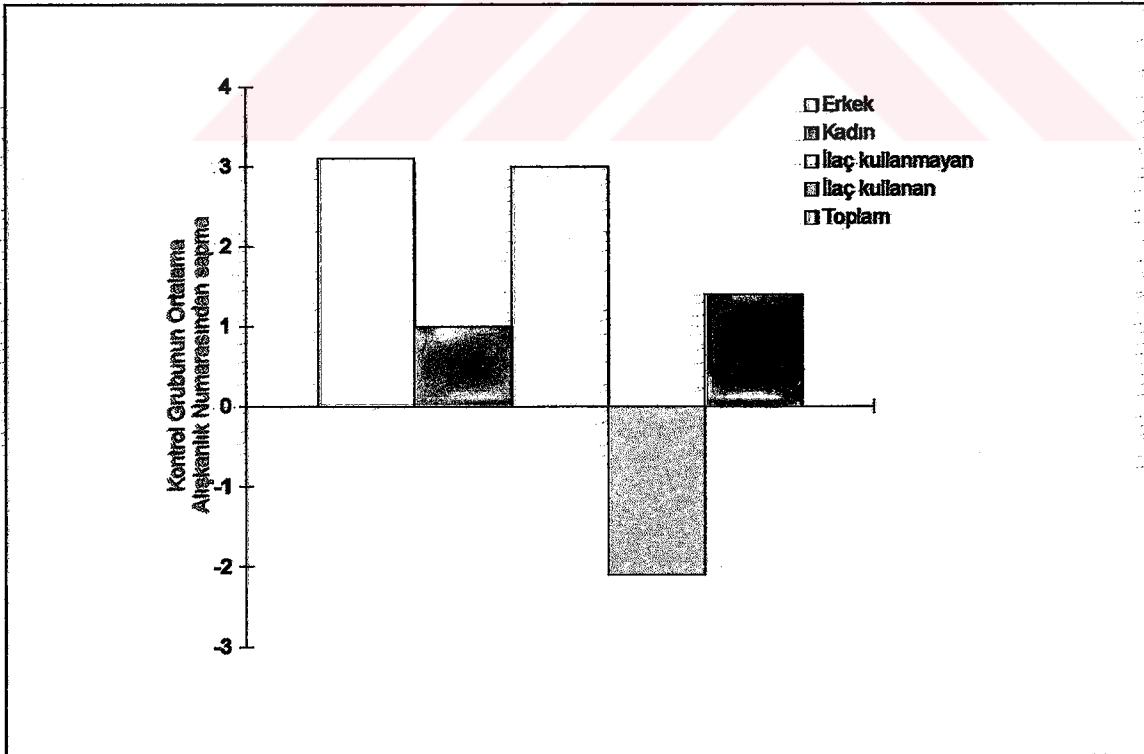
SCRr ve HN parametresine cinsiyetin ve grupların etkisi (ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta, kontrol) varyans analizi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel bulgular Tablo 4.7' de sunulmuştur.

SCRr değerlerinde, cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0.043$).

HN değerlerinde ,cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.049$).



Şekil 4.4. Hipertiroidili hasta grubunda saptanan deri iletkenliği cevaplılık oranlarının (SCRr) kontrol grubundaki ortalamalardan sapmaları.



Şekil 4.5. Hipertiroidili hasta grubunda saptanan alışkanlık numaralarının (HN) kontrol grubundaki ortalamalardan sapmaları.

Tablo 4.7.SCRr ve HN parametrelerine cinsiyet ve grupların (ilaç kullanan hasta , ilaç kullanmayan hasta, kontrol) etkisi

		ANOVA (VARYANS ANALİZİ)
SCRr	CİNSİYET	F=1.30 p>0.35
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=3.30 p<0.043 *
	ETKİLEŞİM	F=0.12 p>0.88
HN	CİNSİYET	F=3.27 p>0.21
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=3.15 p<0.049 *
	ETKİLEŞİM	F=0.147 p>0.86

Subje sayısı (n)=76 * : % 5 seviyesinin altında anlamlıdır.
SCRr:Deri iletkenliği Cevaplılık Oranı HN:Alışkanlık Numarası

SCRr ve HN değerlerinde, cinsiyet durumunun değerlendirildiği grupların (kontrol,ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta) student t testine göre istatistiksel karşılaştırılması Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Cevaplı ilaç kullanmayan hastaların SCRr değerleri, cevaplı kontrol grubununkinden ($p<0.05$) ve cevaplı ilaç kullanan hasta SCRr'lerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Cevaplı ilaç kullanan hasta SCRr değeri ile cevaplı kontrol grubununki arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Cevaplı ilaç kullanmayan hastaların HN değerleri, cevaplı kontrol grubununkinden ($p<0.05$) ve cevaplı ilaç kullanan hasta HN' larından anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Cevaplı ilaç kullanan hasta HN

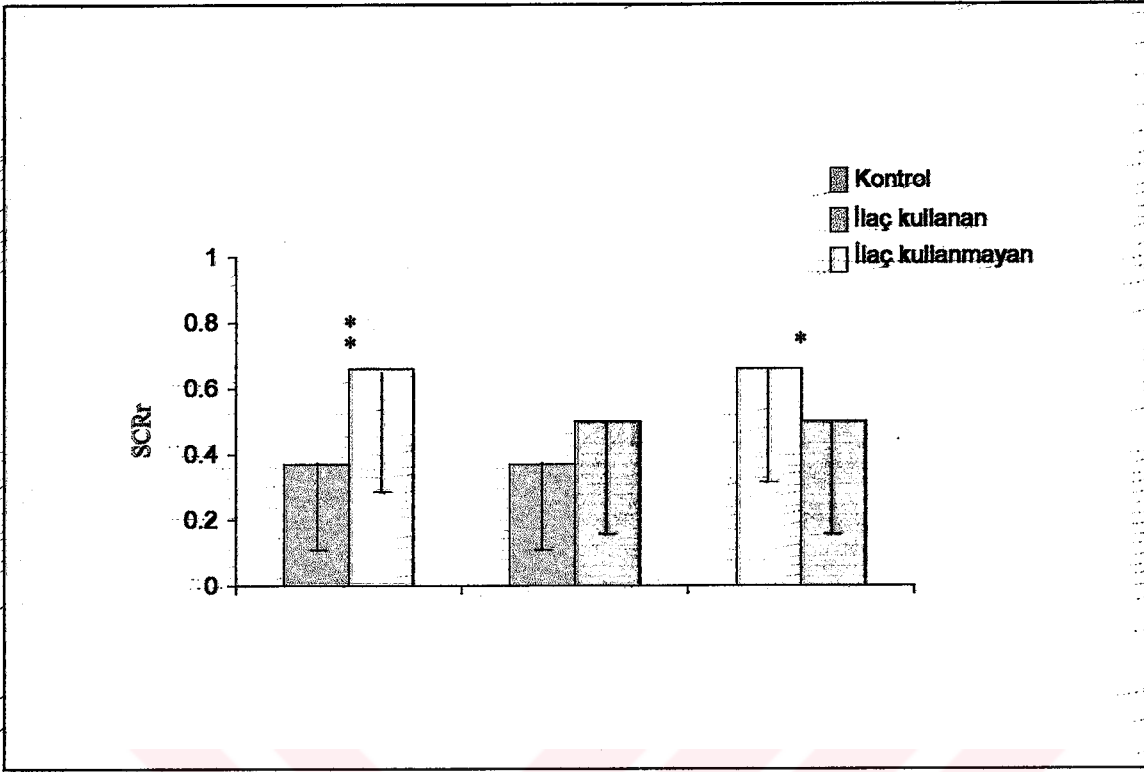
değerleri ile cevaplı kontrol grubununki arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.8. Grupların ortalama Deri iletkenliği Cevaplılık Oranı (SCRr) ve Alışkanlık Numarası (HN) değerleri ve karşılaştırmaları.

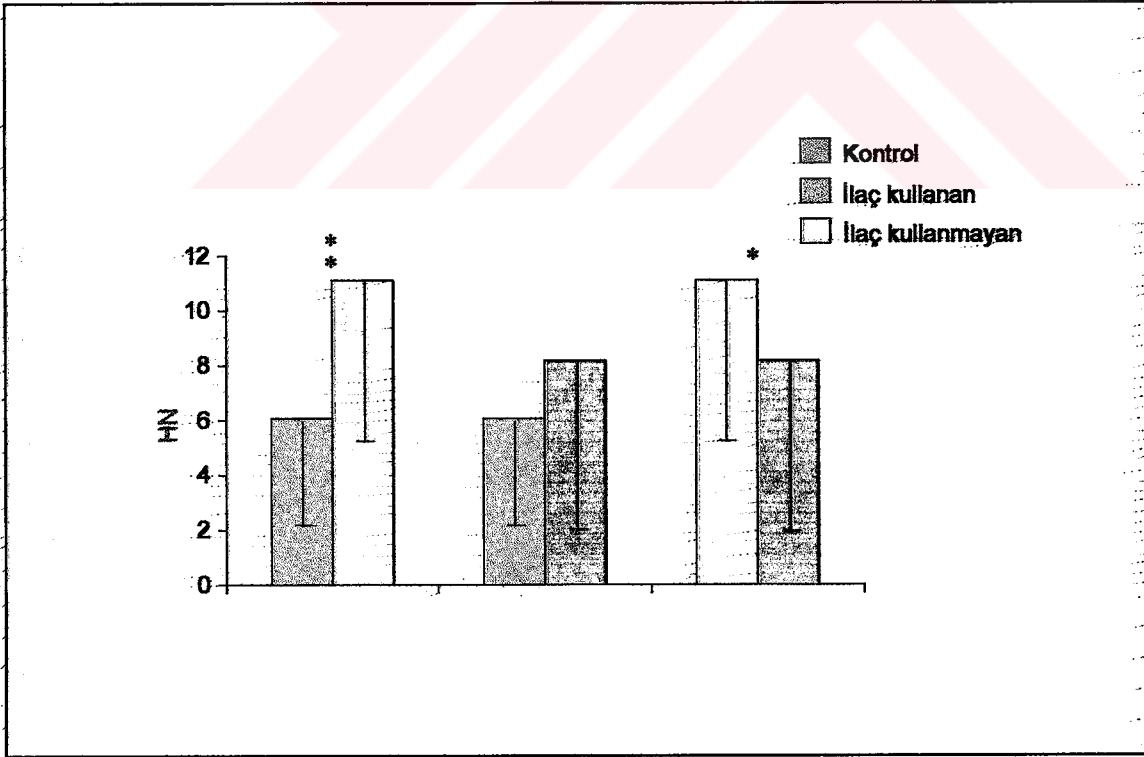
	ORTALAMA DEĞERLER			İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMALARI		
	KONTROL (1)	İLAÇ KULLANAN HASTA (2)	İLAÇ KULLANMAYAN HASTA (3)	1 ve 2	1 ve 3	2 ve 3
n	41	11	24			
SCRr	0.50 ± 0.32	0.37± 0.23	0.66 ± 0.32	t=1.26 p>0.21	t=1.93 p<0.05 *	t=2.67 p<0.01 *
HN	8.17 ± 5.89	6.09 ± 3.80	11.12 ± 5.55	t=1.10 p>0.274	t=1.99 p<0.05 *	t=2.71 p<0.01 *

İstatistik hesapları Student t testine göre yapılmıştır. * : % 5 seviyesinin altında anlamlıdır.

Tablo 4.6' da ortalama değerleri verilen kontrol ve hipertiroidili hasta grubunun ilaç kullanıp kullanmamalarına göre SCRr değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4.6' da, HN değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4.7' de grafiklendirilmiştir.



Şekil 4.6. Deri iletkenliği Cevaplılık Oranı (SCRr) değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması. Değerler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$.



Şekil 4.7. Alışkanlık numarası (HN) değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması. Değerler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$.

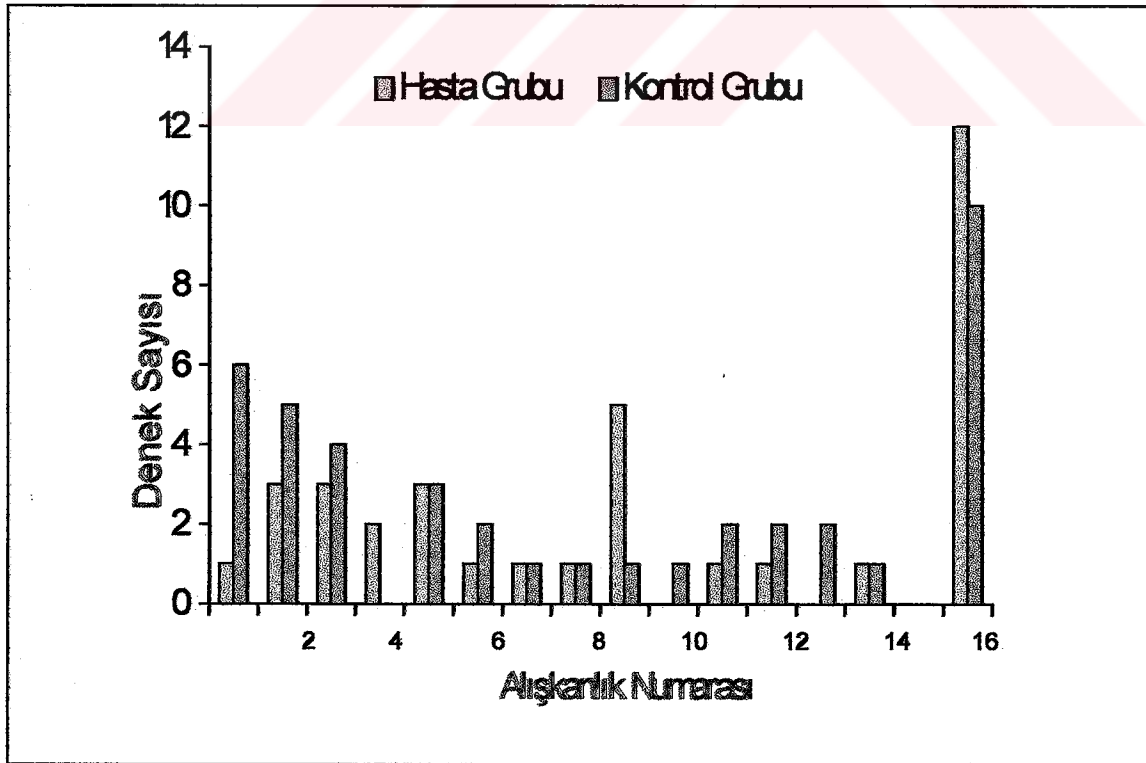
Alışkanlık Durumu:

Oryantasyon cevabı süresince, hipertiroidili hasta ve kontrol grubu için elde edilen alışkanlık numaralarının dağılımı Tablo 4.9'da verilmiş, Şekil 4.8'de de grafik olarak sunulmuştur.

Tablo 4.9. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubunda alışkanlık numaralarının dağılımı

GRUP	HIZLI HABİTATÖR		HABİTATÖR		NONHABİTATÖR		TOPLAM
	n	%	n	%	n	%	
HASTA	4	11.4	19	54.2	12	34.2	35
KONTROL	11	26.8	20	48.7	10	24.3	41

Hipertiroidili hasta grubunda, hızlı habitatörlerin sayısının (4 kişi), kontrol grubundan (11 kişi) düşük, nonhabitatörlerin sayısının (12 kişi), kontrol grubundan (10 kişi) yüksek olduğu saptanmıştır. Bu dağılımda, khi kare testine göre anlamlı farklılık bulunmamıştır ($\chi^2(2) = 3.73, p = 0.16$).



Şekil 4.8. Kontrol grubunda ve hipertiroidili hastalarda alışkanlık numaralarının (üç- cevapsızlık indeksi) dağılımı.

Cevabın Büyüklüğü (SCRm) ve Zaman Bağımlı Parametreler (SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd) :

Tablo 4.10'da kontrol grubunda cinsiyete ve cevaplılık durumuna göre, hipertiroidili hasta grubunda cinsiyet,cevaplılık,ilaç kullanıp kullanmama durumlarına göre ortalama SCRm (cevabın büyüklüğü) , SCRol (başlama zamanı) , SCRpl (pike çıkış zamanı), SCRd (süresi), SCrp (pike çıkış hızı), SCrd (pikden iniş hızı) değerleri sunulmuştur.

Tablo 4.10. Kontrol grubunda ve hipertiroidili hastalarda ortalama SCRm , SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd değerleri.

CEVAPLI KONTROL	n	SCRm	SCRol	SCRpl	SCRd	SCrp	SCrd
ERKEK	19	0.99±0.19	1.51±0.11	2.50±0.27	7.36±0.91	1.05±0.16	0.35±0.04
KADIN	22	0.91±0.11	1.66±0.11	2.48±0.32	6.85±0.92	1.33±0.22	0.49±0.09
TOPLAM	41	0.95±0.10	1.55±0.49	2.49±0.21	7.39±3.92	1.20±0.14	0.41±0.06
CEVAPLI HASTA							
ERKEK	11	0.65±0.06	1.27±0.12	1.99±0.22	4.46±0.48	1.30±0.25	0.51±0.09
KADIN	24	0.78±0.08	1.44±0.14	2.06±0.17	5.90±0.62	1.27±0.14	0.48±0.06
İLAÇKULLANMAYAN	24	0.69±0.06	1.20±0.41	2.12±0.16	5.06±2.23	1.28±0.15	0.53±0.06
İLAÇ KULLANAN	11	0.85±0.14	1.53±0.52	1.87±0.25	6.28±3.61	1.27±0.20	0.39±0.06
TOPLAM	35	0.74±0.06	1.39±0.10	2.04±0.14	5.45±0.46	1.28±0.12	0.49±0.05

SCRm: Cevabın büyüklüğü SCRol:Cevabın başlama zamanı SCRd :Cevabın süresi
SCRpl:Pike çıkış zamanı SCrp:Ortalama pike çıkış hızı SCrd :Ortalama pikden iniş hızı . Değerler X±SD olarak verilmiştir.

Tablo 4.10' da verilen SCRm ve zaman bağımlı parametrelerin ortalama değerlerinin grafik olarak gösterimi, Şekil 4.9' da hipertiroidili hastalarda SCRm, SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd değerlerinin kontrol grubu ortalamalarından sapmaları olarak sunulmuştur.

Yaş:

SCRm değerleri ve zaman bağımlı parametrelerle yaş arasındaki ilişkiyi bulmak üzere yapılan korelasyon testinde;

SCRm değerleri ile yaş arasında, cevaplı kontrol grubunda ($R=0.151, p>0.34, n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.07, p>0.66, n=35$), cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.01, p>0.87, n=76$), anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

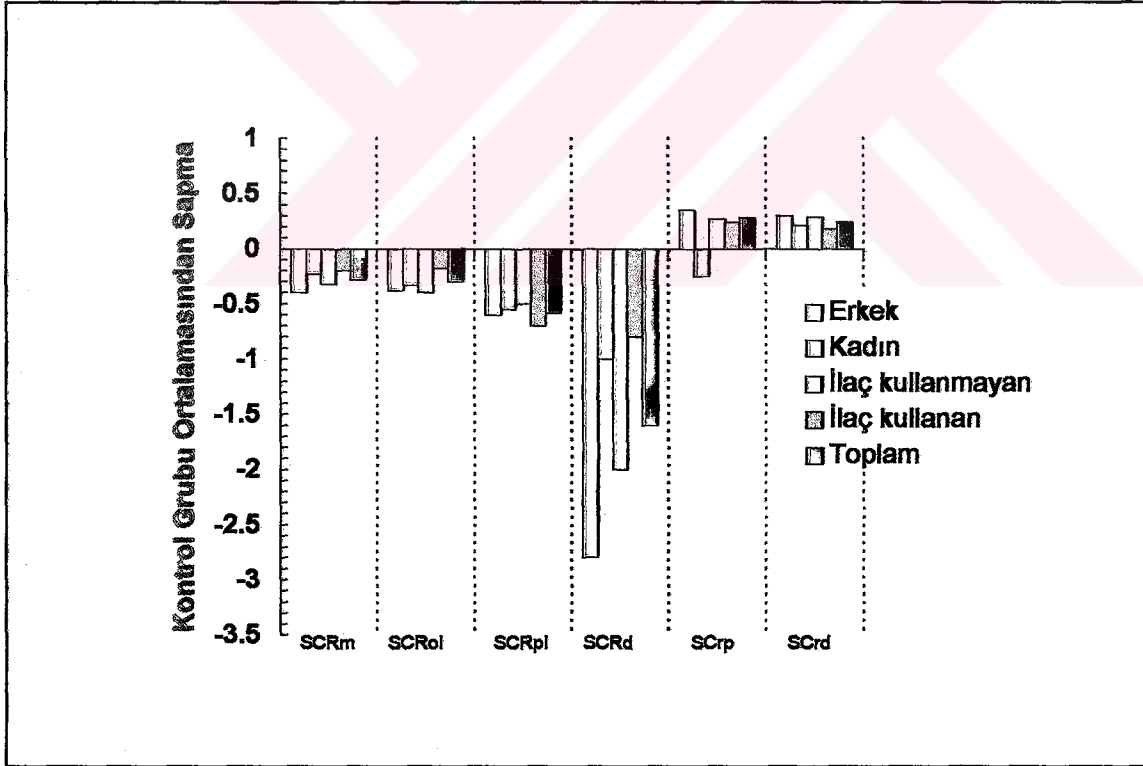
SCRoi değerleri ile yaş arasında, cevaplı kontrol grubunda ($R=0.203, p>0.20, n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.32, p>0.04, n=35$), cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.003, p>0.98, n=76$) anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SCRpi değerlerinde, cevaplı kontrol grubunda ($R=0.12, p>0.43, n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.18, p>0.28, n=35$) cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.081, p>0.48, n=76$), yaş ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

SCRd değerlerinde ise cevaplı kontrol grubunda ($R=0.038, p>0.81, n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.22, p>0.19, n=35$), cevaplı kontrol+ hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.03, p>0.79, n=76$) olarak yaş ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SCRp değerlerinde, cevaplı kontrol grubunda ($R=0.158$, $p>0.32$, $n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.17$, $p>0.31$, $n=35$), cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.12$, $p>0.27$, $n=76$), yaş ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

SCRd değerlerinde ise cevaplı kontrol grubunda ($R=0.21$, $p>0.17$, $n=41$), cevaplı hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.15$, $p>0.38$, $n=35$), cevaplı kontrol + hipertiroidili hasta grubunda ($R=0.11$, $p>0.32$, $n=76$) olarak yaş ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



Şekil 4.9. Hipertiroidili hastalarda ilk SCR' nin zaman bağımlı parametreleri ve SCRm' nin kontrol grubu ortalamasından sapmaları. Kısaltmalar için Tablo 4.14. alt yazısına bakınız. Değerler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

Cinsiyet :

SCRm, SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, SCrd parametrelerine cinsiyetin ve grupların etkisi (ilaç kullanan hasta, ilaç kullanmayan hasta, kontrol) varyans analizi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel bulgular Tablo 4.11'de sunulmuştur.

SCRm değerlerinde,cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

SCRol değerlerinde,cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış,gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.017$).

SCRpl değerlerinde,cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış,gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$)

SCRd değerlerinde,cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0.036$).

SCrp değerlerinde,,cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

SCrd değerlerinde, cinsiyet için anlamlı etki ve etkileşim bulunmamış, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur($p>0.05$).

Tablo 4.11. SCRm ve zaman bağımlı parametrelere cinsiyet ve grupların (ilaç kullanan hasta , ilaç kullanmayan hasta , kontrol) etkisi

		ANOVA (VARYANS ANALİZİ)	
SCRm	CİNSİYET	F=0.02	p>0.896
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=1.66	p>0.196
	ETKİLEŞİM	F=0.47	p>0.625
SCRol	CİNSİYET	F=1.30	p>0.353
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=4.30	p<0.017 *
	ETKİLEŞİM	F=1.08	p>0.34
SCRpl	CİNSİYET	F=0.04	p>0.86
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=1.59	p>0.209
	ETKİLEŞİM	F=0.30	p>0.73
SCRd	CİNSİYET	F=0.0001	p>0.99
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=3.48	p<0.036 *
	ETKİLEŞİM	F=1.03	p>0.36
SCRp	CİNSİYET	F=0.68	p>0.49
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=0.06	p>0.93
	ETKİLEŞİM	F=1.14	p>0.32
SCRd	CİNSİYET	F=1.70	p>0.31
	GRUPLAR ARASI FARKLILIK	F=1.53	p>0.22
	ETKİLEŞİM	F=0.57	p>0.56

* :% 5 seviyesinin altında anlamlıdır. Subje sayısı (n)=76
Kısaltmalar için Tablo 4.10. alt yazısına bakınız.

Gruplararası farklılık saptanan SCRol ve SCRd parametrelerinin student-t testine göre istatistiksel karşılaştırması Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Cevaplı ilaç kullanmayan hastaların SCRol değerleri, cevaplı kontrol grubununkinden ($p<0.005$) ve cevaplı ilaç kullanan hasta SCRol’ lerinden ($p<0.05$) anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır.Cevaplı ilaç kullanan hasta SCRol değeri ile cevaplı kontrol grubununki arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

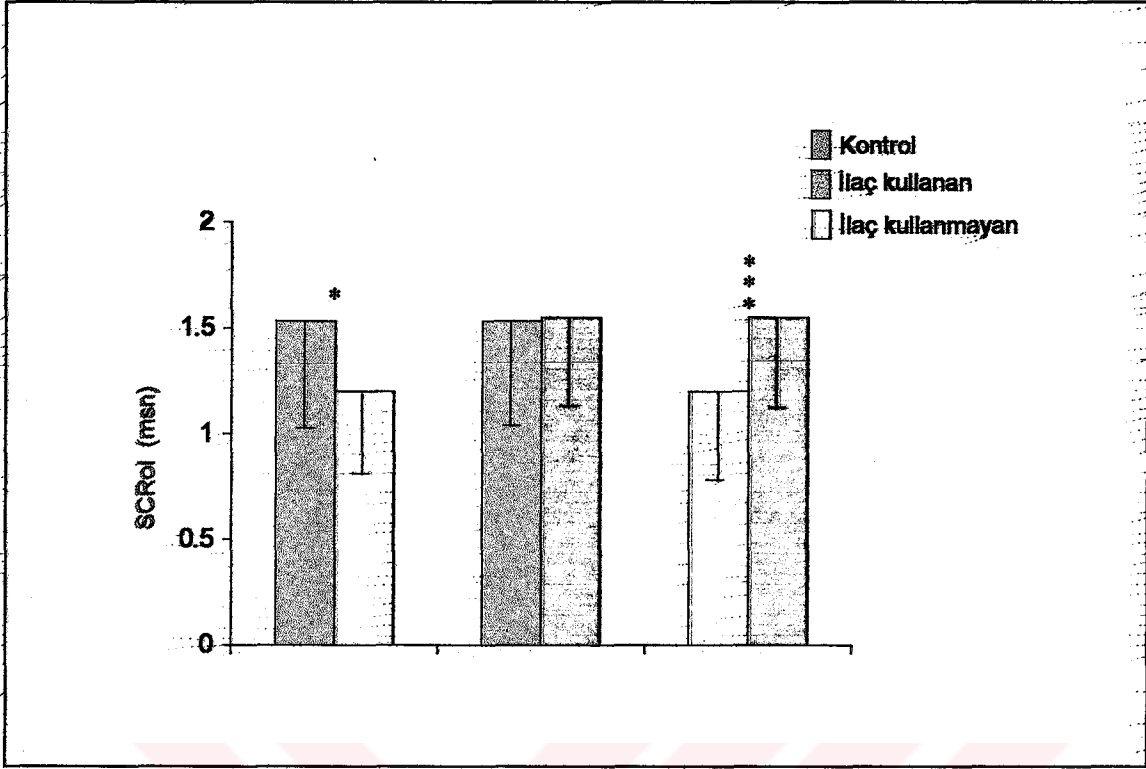
Cevaplı ilaç kullanmayan hastaların SCRd değerlerinin, cevaplı kontrol grubununkinden anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Cevaplı ilaç kullanan hasta SCRd değeri ile cevaplı kontrol grubunki arasında ve cevaplı ilaç kullanan hasta ile cevaplı ilaç kullanmayan hastaların SCRd değerleri anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Grupların ortalama SCRoI ve SCRd değerleri ve karşılaştırmaları.

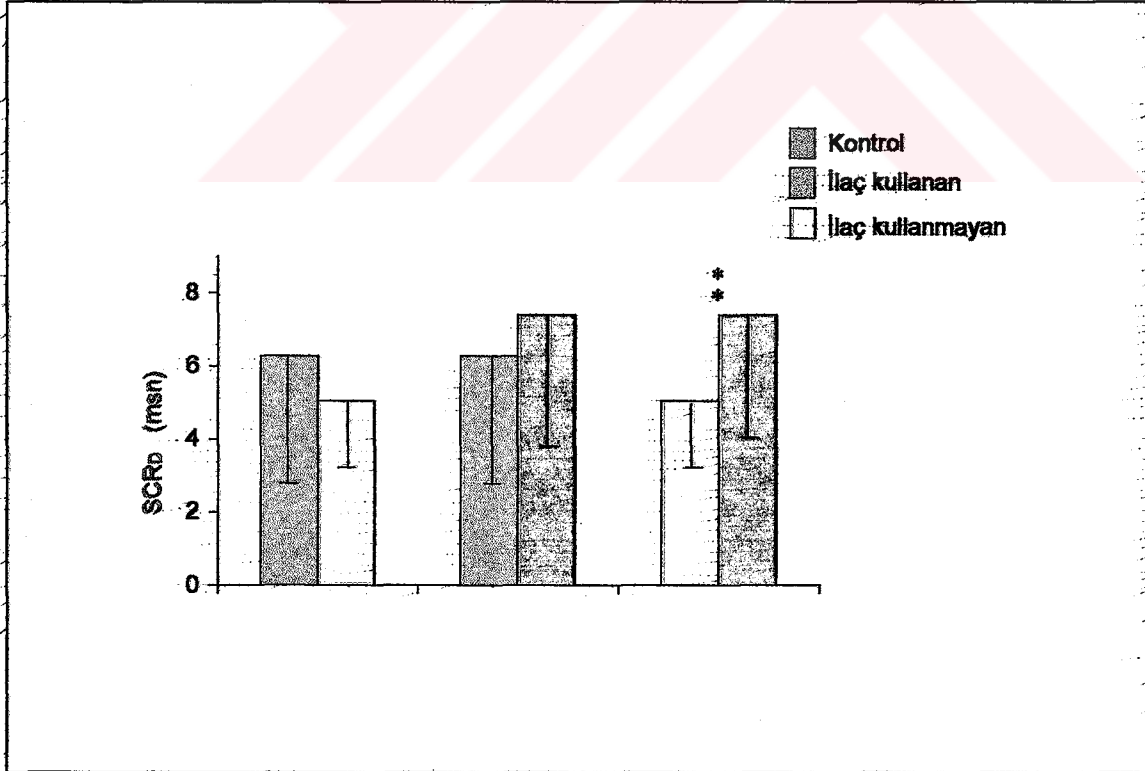
	ORTALAMA DEĞERLER			İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMALARI		
	KONTROL (1)	İLAÇ KULLANAN HASTA (2)	İLAÇ KULLANMAYAN HASTA (3)	1 ve 2	1 ve 3	2 ve 3
n	41	11	24			
SCRoI (msn)	1.55 ± 0.49	1.53 ± 0.52	1.20 ± 0.41	t=0.11 p>0.90	t=2.89 p<0.005 *	t=2.00 p<0.05 *
SCRd (msn)	7.39 ± 3.92	6.28 ± 3.61	5.06 ± 2.23	t=0.81 p>0.39	t=2.66 p<0.01 *	t=1.22 p>0.23

İstatistik hesapları Student t testine göre yapılmıştır. * : % 5 seviyesinin altında anlamlıdır. Kısaltmalar için Tablo 4.10 alt yazısına bakınız.

Tablo 4.10' da ortalama değerleri verilen kontrol ve hipertiroidili hasta grubunun, ilaç kullanıp kullanmamalarına göre SCRoI değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4.10' da ve SCRd değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4.11' de grafiklendirilmiştir.



Şekil 4.10. SCRoI değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması (ortalama \pm SD) * : $p < 0.05$ *** : $p < 0.005$



Şekil 4.11. SCRoD değerlerinin, hipertiroidili hasta ve kontrol grubunda ilaç kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırılması (ortalama \pm SD) ** : $p < 0.01$

5. TARTIŞMA

Deneye alınan subjelerde Tablo 4.1'de görüldüğü gibi erkek - kadın dağılımı, kontrol grubunda 20 kişi (%46) - 23 kişi (%53) ,hipertiroidili hasta grubunda 12kişi(%27) - 31kişi(%72) bulunmakta olup,cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır.Özbakır ve arkadaşlarının, 1995 yılında Kayseri ili ve civarında 198 kişide yaptıkları çalışmada, guatr oranını %25.8 bulmuşlar ve % 36.1'inin kadın, %13.9' unun erkek olduğunu bildirmişlerdir (26).

5.1. UYARANDAN BAĞIMSIZ PARAMETRELER (TONİK EDA)

Deri İletkenlik Seviyesi (SCL)

Kontrol grubu ve hipertiroidili hastalarda yapılan deneylerde elde ettiğimiz sonuçlar, ilaç kullanmayan hipertiroidili hastalarda, kontrol grubu ve ilaç kullanan hasta grubuna göre deri iletkenlik seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Şekil 4.3.). Bu bulgumuz, Vigouroux ve arkadaşlarının (88), Morakinyo ve arkadaşlarının (6) ve Marcisz' in (7) hipertiroidili hastalarda yaptıkları çalışmalarda yüksek SCL değerleri bulmaları ile desteklenmektedir. Bu çalışmaların dışında literatürde hipertiroidililerde deri iletkenliği ölçen başka çalışma bulunmamaktadır.

Ayrıca, Marcisz, tiroid hormon seviyesi düşük olan hastalarda da çalışmış ve kontrollerden daha düşük deri iletkenlik seviyesi saptamıştır (7). Bu nedenlerle, hipertiroidili hastalarda saptadığımız yüksek deri iletkenlik seviyesi bulgumuz literatür bulguları ile uyumludur.

İnsanlarda, yüksek deri iletkenlik seviyesi iki faktöre bağlı olabilir:

- Aktif ter bezi sayısında ve aktivitesinde artma,
- Merkezi sinir sisteminin aktivasyon ve uyanıklık düzeyinin yükselmesi.

SCL, epiderminin yapısını ve hidrasyonunu, ekrin ter bezlerinin anatomisi ve aktivite dereceleri gibi bir çok faktörleri yansıtır (61, 89, 90). Aktif ter bezi sayısında ve aktivitesinde artma ile SCL değerlerinde yükselme meydana gelmektedir (61). Hipertiroidi durumunda da ekrin ter bezlerinin aktivasyonu artmıştır (33). Bu artıştan hücresel metabolik aktivitenin artışı sorumlu olmaktadır (11). Hipertiroidizmde plazma katekolaminleri normal olsa da, tiroid hormonları tarafından oluşturulan terleme, sempatektomi ve β blokerler ile ortadan kalkmakta yada azalmaktadır (18). Dolayısıyla, hipertiroidide artmış ter bezi aktivitesinden, tiroid hormonlarının sempatik etkisi de rol oynamaktadır. Bu nedenle, hipertiroidili hastalardaki SCL yükselmesinin, artmış ekrin ter bezleri aktivitesine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Literatürde, santral sinir sistemi aktivitesi ve tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olduğunu gösteren bulgular bulunmaktadır. Eayrs, alfa ritminin sıklığı ile tiroid aktivitesi arasındaki pozitif ilişkiyi göstermiştir (45). Wilson ve arkadaşları deneysel T_3 hormonu intoksikasyonlarında ve hipertiroidili

hastalarda fotik ve hiperventilasyon uyarılarına EEG cevap amplitüdlerinin arttığını bildirmişlerdir (92). Hipotiroidili hastalarda, görme ile ilgili uyarılma potansiyelerinin amplitüdünün azaldığı, latensin uzadığı gözlenirken, tiroid hormon tedavisi ile bu seviyeler normale ulaşmıştır (35, 91, 93).

Literatürde verilen bu bulgular hipertiroidili hastalarda MSS'inin aktivitesinin ve uyanıklık düzeyinin yükseldiğine işaret etmektedir. Bu nedenle uyanıklık düzeyinin iyi bir göstergesi olan deri iletkenlik seviyelerinde, hipertiroidili hastalarda gözlediğimiz artış literatürle uyumludur.

Deri İletkenlik Seviyesi ile Yaş Arasındaki İlişki :

İletkenlik seviyesi ile yaş arasında negatif bir ilişkinin varlığı 1965 yılında Surwillo ve arkadaşlarının çalışmalarından itibaren bilinmektedir (1). Bu nedenle de çalışmamızda da böyle bir ilişkinin varlığı hem hipertiroidili hem de sağlıklı kontrol subjeleri için araştırıldı. Bulgularımız sağlıklı kontrollerde yaş ile SCL arasında negatif bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Ancak böyle bir ilişki hipertiroidili hastalar için elde edilememiştir.

Sağlıklı kontrol grubumuzda, yaş arttıkça SCL' nin azalması beklenen bir bulgudur. Çünkü yaşlanma ile ekrin ter bezlerinde dejeneratif değişimler, sayıca ve aktivite olarak azalma meydana gelmektedir (1, 78). Ekrin ter bezlerinin bazal aktivitesindeki azalmanın SCL' de azalmaya neden olduğu bilinmektedir (61). Ayrıca yaşlanma ile birlikte sempatik otonom aktivitede, vazomotor cevapta azalma ve emasyonel cevapta değişimler bildirilmiştir (1). Aynı zamanda yaşlanma ile birlikte beyinde dejeneratif değişimin en fazla elektrodermal aktivite ile ilgili olan hipotalamik çekirdeklerde olması önemlidir

(1, 94). Ekrin ter bezleri,sempatik otonom sinirlar ile inerve edildiğinden (1, 95) yaşlanmadaki SCL azalmasından, sempatik sistem değişiklikleri de sorumlu olabilir.

Literatürde hipertiroidili hastalarda yaş ile iletkenlik seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber sağlıklı insanlarda ekrin ter bezlerinin aktivitelerinde yaşlanmaya bağlı olarak gözlenen azalmanın, hipertiroidi durumunda, tiroid hormonlarının ekrin terbezleri üzerindeki etkileri ile kompanse edildiğini düşünmekteyiz. Böylece, sağlıklı insanlarda, iletkenlik seviyesi ile yaş arasında oluşan negatif ilişkinin, hipertiroidili hastalarda ortadan kalktığı kanısındayız.

Deri İletkenlik Seviyesi ile Cinsiyet Arasındaki İlişki :

Shmavonion ve arkadaşlarının 1968 yılındaki çalışmalarından itibaren deri iletkenlik seviyesi ile cinsiyet arasındaki ilişki bilinmektedir (1). Literatürdeki çalışmalarda, erkek ve kadın deri iletkenlik seviyeleri arasında genel bir uyum ve hipertiroidili hastalarda cinsiyetin SCL' ye etkisini araştıran bir çalışma saptanmamıştır.

Çalışmamızda, bulgularımız gerek hasta gerekse kontrol grubunda deri iletkenlik seviyesinde erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını göstermektedir. Freedman ve arkadaşları, kadınlardaki ekrin ter bezi sayısının erkeklerden daha fazla olmasına rağmen, aktif ekrin ter bezi sayısının erkek ve kadınlarda eşit olduğunu bildirmişlerdir (61). Bu bulguları çalışmamızla uyum içindedir.

Uyaranla İlişkisiz Dalgalanma Hızı (SCFr) :

Bir diğery uyanıklık düzeyi göstergesi olan uyaranla ilişkisiz dalgalanma hızı (SCFr) değerlerinde, çalışmamızda gruplar arası fark olmadığı görülmüştür. Deri iletkenlik seviyesindeki farklılığa rağmen SCFr' nin farklı olmaması bu değerlerin dağılım aralığının SCL değerlerinin dağılım aralığından daha küçük olmasına bağlı olabilir. Bununla beraber ilaç kullanmayan hastaların SCFr değerlerinin, ilaç kullanan hipertiroidili hasta ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Morakinyo ve arkadaşları hipertiroidili hastalarda yükselmiş SCFr bulmuşlardır (6). Bunun dışında hipertiroidili hastalarda yapılan başka çalışma saptanmamıştır. Ayrıca Thorell ve arkadaşları bazal TSH seviyesi baskılanmamış depresif hastalarda ortalama SCFr değerinin sağlıklı subjelerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

CAS skorlamasına göre hipertiroidili hasta grubumuzda hafif derecede anksiyete gözlenmiştir. Anksiyeteli hastalarda SCFr' nin yükseldiği bilinmektedir (1). Bu nedenle tedavi görmeyen hipertiroidili hastalarda gözlediğimiz istatistiksel olarak anlamlı olmayan artmış SCFr' nin hafif anksiyete durumuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2. UYARANA BAĞIMLI PARAMETRELER (FAZİK EDA)

Cevabın Büyüklüğü (SCRm) :

Bulgularımız deri iletkenliği cevap büyüklüğünün gruplar arasında farklı olmadığını göstermektedir. Literatürde hipertiroidili hastalarda cevap büyüklüğünü araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak uyarılma potansiyelinin amplitüdünü inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Avramides ve arkadaşları hipertiroidili hastalarda görsel uyarılma potansiyellerinin amplitüdünde kontrole göre farklılığın olmadığını saptamışlardır (35). Amplitüdün deney ortamındaki ısı değişikliklerinden de etkilendiği bilinmektedir (43). Çalışmamızda oda sıcaklığı sabit tutulmuştur.

Deri İletkenliği Cevaplılık Oranı (SCRr), Alışkanlık

Numarası (HN) :

Bulgularımız tedavi olmayan hipertiroidili hastaların daha fazla cevap oluşturduğunu ve ses uyarısına daha geç alıştıklarını göstermiştir. Literatürde hipertiroidili hastalarda cevap oranı ve alışkanlığı araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla beraber beyin noradrenalin düzeyindeki artış ile cevaplılık oranının artması ve alışkanlığın gecikmesi arasında ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (73, 96, 97, 98). Hipertiroidide santral noradrenalin metabolizmasının arttığı bilinmektedir (27, 40, 41). Bu bilgiler doğrultusunda hipertiroidili hastalarda yükselmiş santral

noradrenalin aktivitesi sonucunda cevaplılık oranının artması ve alışkanlığın gecikmesinin beklenen bir bulgu olduğu sonucuna varılmıştır.

Cevabın Başlama Zamanı (SCRol), Cevabın Süresi

(SCRd) :

Bulgularımız ilaç kullanmayan hasta grubunda cevabın başlama zamanı ve süresinin ilaç kullanan hasta ve kontrol grubuna göre azaldığını göstermiştir. Bu bulgular merkezi sinir sisteminin uyarılabilirliğinin artışı düşündürmektedir. Literatürde hipertiroidili hastalarda cevap başlama zamanı ve süresini araştıran bir çalışma bulunmamıştır. Bununla beraber hipertiroidide sinir sisteminin cevaplılığının arttığını gösteren farklı deney sistemlerinde yapılmış çalışmalar vardır. Örneğin, hipertiroidili hastalarda Eayrs ve arkadaşları aşıl tendon refleks süresinin kıaldığını (45), Ladenson ve arkadaşları görsel uyarılma potansiyeli cevap latensinin kıaldığını (91) bildirmişlerdir. Ayrıca bir çok kompleks cevabın oluşması için gerekli reaksiyon zamanı tiroid bezinin çıkarılması ile artmakta (45) ve hipertiroidide görsel uyarılma potansiyelinin cevap süresi uzamaktadır (35).

Bu bilgilerin ışığında ilaç kullanmayan hipertiroidili hastalarda bulduğumuz kıalmış başlama zamanı ve süresi bulgusu beklenen bir bulgudur.

Elektrodermal Parametreler ve Tedavi İle İlişkisi :

Elektrodermal cevaplılık ve tiroid hormonları arasındaki ilişki deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (44, 45). Bu çalışmamızda, elektrodermal

cevaplılığa grupların etkisi olarak ilaç kullanmayan hipertiroidili hastaların bazı parametreler yönünden (SCL, SCRr, HN, SCRol, SCRd), kontrol grubu ve ilaç kullanan hastalardan farklı olduğu bulunmuştur. Bu bize EDA cevaplılığının tedaviden etkilendiğini göstermiştir. Literatürde tedavi ile değişen MSS fonksiyonları bulunmaktadır. Hipotiroidili hastalarda görme ile ilgili uyarılma potansiyelinin amplitüdündeki azalmanın ve latensdeki uzamanın tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir (35, 91). Aynı şekilde Short ve arkadaşlarının hipotiroidili hastalardan elde ettikleri anormal EEG bulguları replasman tedavisi ile normale dönmüştür (93). Bu literatür bulguları bizim ilaç kullanmayan hipertiroidili hastalardaki anormal EDA bulgularını desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmalarda, 17-60 yaşları arasında 43 sağlıklı kontrol ve 21-62 yaşları arasında 43 hipertiroidili hastadan elde ettiğimiz EDA bulguları (SCL, SCFr, SCRr, HN, SCRm, SCRol, SCRpl, SCRd, SCrp, Scrd) gruplar arası (kontrol, ilaç kullanan hipertiroidili hasta, ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta), yaş ve cinsiyet yönünden tartışılmış ve aşağıda sıralanan sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1- Kontrol ve hipertiroidili hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı farklı olup, hipertiroidili erkek hastalarda multinodüler guatrın, yaklaşık kadınlarınkinin 1/3' ü kadar olduğu saptanmıştır. Bu durumun nedeni, Türkiye' de hipertiroidili hastalarda multinodüler guatra, erkeklere göre kadınlarda daha fazla rastlanmasından kaynaklanmaktadır.
- 2- Deri iletkenlik seviyesinin ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta grubunda ilaç kullanan hipertiroidili hastalardan ve kontrollerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- 3- Kontrol grubunda yaş arttıkça deri iletkenlik seviyesinde azalma olduğu görülmüştür.
- 4- Hipertiroidili hasta grubu ve kontrol + hipertiroidili hasta gruplarının deri iletkenlik seviyeleri ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin sağlıklı insanlarda ekrin ter bezlerinin aktivitelerinde

yaşlanmaya bağlı olarak gözlenen azalmanın, hipertiroidi durumunda , tiroid hormonların ekrin ter bezleri üzerindeki etkileri ile kompanse olduğu kanısına varılmıştır.

- 5- Kontrol ve hipertiroidili hasta gruplarında deri iletkenlik seviyelerinin erkeklerle kadınlar arasında farklı olmadığı saptanmıştır.
- 6- SCFr değerleri , istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta grubunda, kontrol ve ilaç kullanan hipertiroidili hasta grubundan yüksek olarak bulunmuştur.
- 7- SCFr, SCRr, HN, SCRm, SCRol ve SCRd parametrelerinde gruplar arasında (kontrol, ilaç kullanan hipertiroidili hasta ve ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta grubu) yaş ve cinsiyet yönünden farklılık saptanmamıştır.
- 8- SCRm değerleri kontrol ilaç kullanan hipertiroidili hasta ve ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta gruplarında farklı bulunmamıştır.
- 9- İlaç kullanmayan hipertiroidili hastalar, kontrol grubundan ve ilaç kullanan hipertiroidili hastalardan daha fazla deri iletkenlik cevabı oluşmuştur.
- 10- İlaç kullanmayan hipertiroidili hastalar, ses uyarısına, kontrol grubundan ve ilaç kullanan hipertiroidili hastalardan daha geç alışmıştır.
- 11- Hipertiroidili hasta grubunda hızlı habitatörlerin sayısı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrollerden düşüktür.
- 12- İlaç kullanmayan hipertiroidili hasta grubunda cevabın başlama zamanı (SCRol) ve cevabın süresinin (SCRd) kontrol grubu ve ilaç

kullanan hipertiroidili hasta grubuna göre azaldığı gözlenmiştir.

- 13-** Elektrodermal cevaplılığın ilaç kullanmayan hipertiroidili hasta grubunda, ilaç kullanan hipertiroidili hasta ve kontrol gruplarından farklı olduğu saptanmıştır.

Hipertiroidili hastalarda gözlenen elektrodermal hiperaktivitenin; artmış otonom aktivite, anksiyete, tiroid hormonlarının periferik etkileri ve katekolamin metabolizmasında meydana getirdikleri santral etkiler gibi multifaktöryel nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu hiperaktivitenin, antitiroidal ilaç tedavisiyle normal değerlere dönmesi; artmış tiroid hormonlarının EDA üzerine etkisinin reversibl olabileceğini göstermektedir. EDA' nın hipertiroidili hastalarda bir ölçüm yöntemi olarak kullanımının ise henüz erken olduğu kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

Bu çalışma, hipertiroidili hastalarda EDA parametrelerinin incelenmesi, antitiroidal ilaç tedavisinin EDA parametreleri üzerine etkisi ve EDA' nın hipertiroidili hastalarda bir ölçüm yöntemi olarak uygulanıp uygulanamayacağını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamıza katılan 86 gönüllü subje, 43 sağlıklı kontrol, 11 ilaç kullanan hipertiroidili hasta ve 32 ilaç kullanmayan hasta olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Deri iletkenliği, deri iletkenlik ünitesi yardımıyla, dominant elin birinci ve ikinci parmaklarının distal bölümlerinden kaydedilmiştir. Tekrarlayan işitsel uyarılara karşılık, elektrodermal oryantasyon cevapları ve spontan elektrodermal aktivite kaydı alınmıştır. Dinlenme deri iletkenlik seviyesi (SCL), nonspesifik deri iletkenliği dalgalanma hızı (SCFr) ve ilk uyarana verilen cevabın genliği (SCRm) ile zaman ve hız bağımlı parametreler hesaplanmıştır.

Rastgele seçilen 25 hipertiroidili hastada psikofizyolojik testler yapılmıştır. Bu testler, hipertiroidili hastaların düşük derecede anksiyete ve normal depresyon skorlarına sahip olduklarını göstermiştir.

Kontrol grubundaki subjelerin yaş ve SCL değerleri arasında saptanan negatif ilişki dışında, hiçbir EDA parametresinin yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmediği ve ilişki olmadığı saptanmıştır. İlaç kullanmayan hipertiroidili hastaların kontrol grubundaki kişilere ve ilaç kullanan hastalara

göre istatistiksel olarak anlamlı elektrodermal hiperaktivite bulunmuştur (yüksek deri iletkenlik seviyesi, deri iletkenlik cevap oranı ve alışkanlık numarası, kısalmış cevabın başlama zamanı ve süresi). Sağlıklı kişiler ve ilaç kullanan hastalar arasında, bütün EDA parametreleri bakımından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hipertiroidili hastalarda gözlenen elektrodermal hiperaktivitenin; artmış otonom aktivite, anksiyete, tiroid hormonlarının periferik etkileri ve katekolamin metabolizmasında meydana getirdikleri santral etkiler gibi multifaktöryel nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu elektrodermal hiperaktivitenin, antitiroidal ilaç tedavisiyle normal değerlere dönmesi; artmış tiroid hormonlarının EDA üzerine etkisinin reversibl olabileceğini göstermektedir. EDA' nın hipertiroidili hastalarda bir ölçüm yöntemi olarak kullanımının ise henüz erken olduğu kanısına varılmıştır.

8. SUMMARY

ELECTRODERMAL ACTIVITY IN HYPERTHYROID PATIENTS AND HEALTHY SUBJECTS

This study was performed on patients with hyperthyroidism in order to investigate the effects of the antithyroidal drug treatment on EDA parameters and to study whether EDA could be used as a routine clinical measurement in hyperthyroid patients.

86 subjects participated, in this study. Subjects were divided into three groups (43 healthy control, 11 medicated hyperthyroid patients, 32 nonmedicated hyperthyroid patients). Skin conductance was recorded from the distal phalanx of the first and second fingers of dominant hand by using skin conductance unit. Spontaneous electrodermal activity as well as electrodermal orienting responses to the auditive stimuli were recorded. We computed resting skin conductance level (SCL) and the nonspecific SC fluctuation rate (SCFr) and the magnitude, as well as both the rate - and time-dependent parameters of the first SC response.

Psychophysiological tests were performed on the twenty-five hyperthyroid patients randomly selected. This test indicated that patients had low anxiety and normal depression scores.

The basal thyroid hormon levels were measured and they were higher in patients when compared with the control group.

It was determined that all EDA parameters were not affected by both age and sex and that there was no relationship between relation between age and these parameters, except that the relation between age and SCL observed in control group.

Non medicated patients with hyperthyroidism were more electrodermally hyperactive (higher skin conductance level, skin conductance for response rate and habituation number, shortened onset and duration of response) than both medicated patients and control subjects. No significant difference was observed between medicated and healthy subjects, regarding all EDA variables.

It was concluded that electrodermal hyperactivity observed in our study in hyperthyroidism may be due to multifactorial causes such as elevated autonomic hyperactivity, anxiety, the changes in central catecholamine metabolism and the peripheral effects of thyroid hormones. This hyperactivity is reversible with antithyroid medication. This result indicated that excessive thyroid secretion leads to reversible effects on EDA parameters. It is thought that there will be more need for time in order to introduce EDA into routine clinical use as a measurement in hyperthyroid patients.

9. KAYNAKLAR

1. Prokasy W F, Raskin D C. Electrodermal activity in Psychological Research. Academic press 1973, pp 1-123.
2. Yamamoto K, Kiyorumi H, Yamaguchi K, et al. Two types of changes in skin conductance activity after intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in rats. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry 1985; 9:245-250.
3. Lacono W G, Roshi D, Lacoste D. Electrodermal activity in patients with Huntingtons Disease and their progeny. Psychophysiolgy 1987; 24:522-527.
4. Gruzelier J H, Nicolaou T, Connolly J F, et al. Laterality of pain migraine distinguished by interictal rates of habituation of electrodermal responses to visual and auditory stimuli. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:416-422.
5. Merello M, Nogues M, Leiguarda R, et al. Abnormal sympathetic skin response in patients with autoimmune vitiligo and primary autoimmune hypothyroidism. J Neurol 1993;240:72-74.
6. Morakinyo VO, Aitken RCB, Zealley AK, et al. Comparisan of anxiety in thyrotoxic and neurotic patients using skin conductance measurements. Clin Endocrinol 1972; 1: 355-362.
7. Marcisz C. Studies on effect of thyroid function on skin electrical resistance. Pol Arch Weter 1982; 68: 33-42
8. Öbek A. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Bursa 1990,ss 11-35.
9. Greenspan F S. Basic and Clinical Endocrinology (3nd ed). Appleton and

- Lange, Norwalk 1991, pp 188-244.
10. John Bullock, Joseph Boyle, Michael Wang. NMS physiology (2nd ed). William and Wilkins, Baltimore 1991, pp 396-400.
 11. Guyton A C, Hall J E. Medical Physiology (9 nd ed) .W B Saunders, Philadelphia 1996, pp 944-954.
 12. Sencer E, Molvalılar S. Tiroid hastalıkları. Bayrak Matbaacılık, İstanbul 1988, ss 1-31.
 13. Tümer A. Endokrinolojiye Giriş. Meteksan Matbaacılık 1989, ss 61-78.
 14. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik (3. baskı). Hatiboğlu Yayınevi 1990, ss 58,75.
 15. Noyan A. Fizyoloji Ders Kitabı (8. baskı). Meteksan Ltd Şirketi 1993, ss 1007-1033.
 16. Sodeman W, Sodeman T. Sodeman's Pathologic Physiology (7nd ed). W B Saunders Company, Philadelphia 1985, pp 1110-1117
 17. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji (6. baskı). Feryal Matbaacılık, Ankara 1993, ss 2626-2663.
 18. Ganong W F. Medical Physiology (16.). Appleton and Lange, San Fransisco 1993, ss 344-361.
 19. Nilsson O R, Karlberg B E. Thyroid hormones and adrenergic nervous system. Acta Med Scand suppl 1983; 672: 27-32.
 20. Brent G A. The molekül basis of thyroid hormone action. N Eng J Med 1994;331: 847-852.
 21. Taylor T, Wondisford F, Blaine T, et al: PVN and regulation of TSH. Endocrinology 1990;126: 317-324.

22. Dupont A, Dussault J, Rouleau D, et al. Effect of neonatal thyroid Deficiency on the catecholamine, substance P and Thyrotropin-Releasing Hormone contents of Discrete Rat Brain Nuclei. *Endocrinology* 1981; 108: 2039-2045.
23. Melander A, Nilsson E, Sundler F. Sympathetic activation of Thyroid hormone secretion in mice. *Endocrinology* 1972; 90: 194.
24. Leonard J, Kaplan M, Visser T. Cerebral Cortex Responds Rapidly to Thyroid Hormones. *Science* 1981; 214: 571-573.
25. Pasfkel E S. Handbook of affective disorders. Chwchill, Livingstone 1982, pp 197-198.
26. Özbakır Ö, Doğukan A, Keleştimur F. The prevalance of thyroid dysfunction among elderly subjects in an endemic goiter area of central anatolia. *Endocrine Journal* 1995;42:713-716.
27. Singhal R, Rastogi R, Hrdina P: Brain biogenic amines and altered thyroid function. *Life Sci* 1975; 17: 1617-1626.
28. Levey G, Klein İ. Catecholamine-Thyroid Hormone Interactions and the cardiovascular manifestations of Hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642-646
29. Grossman W, Robin N I, Johnson L W. Effects of β blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis. *Ann Int Med* 1971;74:875-879.
30. Denicoff K D, Joffe R T, Lakshmanan M C, et al. Neuropsychiatric manifestations of altered thyroid state. *Am J Psychiatry* 1990;147:94-99.
31. Sofuoğlu S. Psikiyatrik bozukluklarda nöroendokrin değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 1985; 5:27-32.

32. Torun M. Psikiyatrik hastalarda kapsamlı tiroid değerlendirmesi. *Düşünen Adam* 1988; 2: 144-150.
33. Jadresic D P. Psychiatric aspects of hyperthyroidism. *J Psychosom Res* 1990;34:603-615.
34. Polikar R, Burger A, Scherrer U. The Thyroid and the Heart: Circulation 1993;87: 1345-1440.
35. Avramides A, Papamargaritis K, Mavromatis I, et al. Visual evoked potentials in hypothyroid and hyperthyroid patients before and after achievement of euthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1992;15:749-753.
36. Coulombe P, Dussault J H, Letarte J. Catecholamine metabolism in thyroid disease.1:Epinephrine secretion rate in hyper and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:125-131.
37. Coulombe P, Dussault J H, Walker P. Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 1976;25:973-978.
38. Bilezikian J P, Joeb J N. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α and β adrenergic receptor system and adrenergic responsiveness. *Endocr Rew* 1983;4:378-396.
39. Ginsberg A M, Clutter W E, Shah S D. Triiodothyronine-induced thyrotoxicosis increases mononuclear leukocyte β adrenergic receptor density in man. *J Clin Invest* 1981;67:1785-1791.
40. Diarra A, Lefauconnier J M, Valens M, et al. Tyrosine content, influx and accumulation rate and catecholamine biosynthesis measured in vivo, in the central nervous system and in peripheral organs of the young rat. Influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism. *Arc Int Physiol Biophys* 1989;97:

- 317-332.
41. Harris P E, Lewis B M, Dieguez C, et al: The effects of neonatal hypothyroidism on brain catecholamine turnover in adult rats: assesment by a steady - state method. Clin Sci 1987; 72: 621-627.
 42. Strand et al. Neuropeptide hormones as neurotrophic factors. Neurology 1991; 71:1032-1034
 43. Keller H H, Bartholini G, Pletscher A. Enhancement of cerebral noradrenaline turnover by thyrotropin-releasing hormone. Nature 1974;248:528-529.
 44. Thorell L H, Kjellman B, d'Elia G. Electrodermal activity in relation to basal and postdexamethasone levels of thyroid stimulating hormone and basal levels of thyroid hormones in major depressive patients and healthy subjects. Psychiatry Res 1993;47:23-36.
 45. Eayrs J T. Central nervous system and the thyroid. Brit Med Bull 1960; 16:122-126.
 46. Myers A R. Medicine, The National Medical Series for Independent Study. John Wiley, America,1986, pp 337-346.
 47. Spaulding S, Lippes H. Hyperthyroidism: Causes, Clinical Features and Diagnosis. In:Kaplan M, Larsen P R. The Medical Clinics of North America, symposium on thyroid disease. W B Saunders, Philadelphia 1985,pp 937-953.
 48. Botwinick J, Kornetsky C. Age differences in the acquisition and extinction of the GSR. J Gerontol 1960; 15: 83-84.
 49. Erdal S, Arslan A, Koçak S, et al. Yaş ve cinsiyetin bazal deri potansiyeli ve

- deri potansiyeli yanıtlarına etkisi. Basılmamış çalışma.
50. Mc Clearly R A. The nature of the Galvanic Skin Response. Psychol Bull 1950; 47: 97-113.
 51. Montagu J D, Colles E M. Mechanisms and measurement of the Galvanic Skin Response. Psychol Bull 1965; 65: 261-277.
 52. Prokasy W F, Raskin D C. Electrodermal activity in psychological research. Academic Press 1973 :pp 1-23.
 53. Sonoda H, Ikenoue K, Yokota T. Periaqueductal Gray Inhibition of Viscerointercostal and Galvanic Skin Reflexes. Brain Res 1986; 369:91-102.
 54. Cirelioğlu E. Genel histoloji, hücre ve dokular. Beta basım, İstanbul 1975, ss 190-191.
 55. Martin I, Venables P H. Mechanisms of palmar skin resistance and skin potential. Psychol Bull 1966;65:347-357.
 56. Wilcott R C. Arousal sweating and electrodermal phenomena. Psychol Bull 1967; 67: 58-72.
 57. Yamamoto K. Biological significance of the central noradrenergic system: A study of skin conductance response and cochlear evoked potential. In: Inove S, Borbely A A (eds), Endogenous sleep substances and sleep regulation. Taniguchy Symposia on Brain Science. Tokyo 1986, pp 249-258.
 58. Smith G B, Wilson G R, Curry C H, et al. Predicting successful brachial plexus block using changes in skin electrical resistance. Br J Anaesth 1988; 60: 703-708.
 59. Montagna W, Ellis R A, Silver A F. Advances in Biology of skin .In :Eccrine sweat glands and eccrine sweating. Pergamon press, 1962, pp6-25,127-150

60. Noble P, Lader M. The Symptomatic Correlates of the Skin Conductance Changes in depression. *J Psychiatr Res* 1971; 9: 61-69.
61. Freedman L W, Scerbo A S, Dawson M E. The relationship of sweat gland count to electrodermal activity. *Psychophysiology* 1994;31: 196-200.
62. Mordkoff A M. Palmar-dorsal skin conductance differences during classical conditioning. *Psychophysiology* 1968;5:61-65.
63. Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, et al. Skin potentials recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 28-36.
64. Smith G B, Wilson G R, Curry C H, et al. Predicting Successful Brachial Plexus Block Using Changes in Skin Electrical Resistance. *Br J Anaesth* 1988;60: 703-708.
65. Harrison J. The behaviour of the palmar sweat glands in stress. *J Psychosom Res* 1964; 8: 187-191.
66. Lykken D T, Venables P H. Direct measurement of skin conductance: A proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971; 8: 656-671.
67. Isamat F. Galvanic Skin Responses from stimulation of limbic cortex. *J Neurophysiol* 1961;4:176-181.
68. Mahon M L, Iacono W G. Another look at the relationship of electrodermal activity to electrode contact area. *Psychophysiology* 1987; 24:216-221.
69. Gruzelier J H, Eves F. Rate of habituation of electrodermal orienting responses: A comparison of instructions to stop responding count stimuli, or relax and remain indifferent. *Int J Psychophysiol* 1987; 4:289-291.
70. Gruzelier J H, Venables P H. Skin conductance orienting activity in a

- heterogeneous sample of schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1972; 155:277-287.
- 71.** Johnson L C, Corah N L. Radical differences in skin resistance. *Science* 1962;139:766-767.
- 72.** Iacono W G, Lykken D T. The effects of instructions on electrodermal habituation. *Psychophysiology* 1983;20: 71-80.
- 73.** Bartfai A, Edman G, Levander S, 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.
- 74.** Yamamoto K, Kaneko H. Sequential changes of skin conductance activity in rats after intraventricular administration of 6-Hydroxydopamine. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10:723-728.
- 75.** Wang G H, Stein P, Brown V W. Brainstem reticular system and galvanic skin reflex in acute decerebrate cats. *Psychophysiology* 1956;24:350-355
- 76.** Hudgahl K. Hemispheric asymmetry and bilateral electrodermal activity recordings: A review of the evidence. *Psychophysiology* 1984; 21: 371-393
- 77.** Yokota T, Sato A, Fujimori B. Analysis of inhibitory influence of bulbar reticular formation upon sudomotor activity. *Psychophysiology* 1962; 11: 145-154
- 78.** Drory V E, Korczyn A D. Sympathetic Skin Response: Age effect. *Neurology* 1993;43:1818-1820.
- 79.** Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, et al. Bilateral electrodermal and electrocortical activity in anticipation of sensorimotor tasks.

Psychophysiology 1988;25:185-191

80. Katsanis J, Ficken J, Iacono W, et al. Season of birth and electrodermal activity in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1992;31:841-855.
81. Thorell L H, Kjellmann B F, d'Elia G. Electrodermal activity in relation subgroups and symptoms of depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:693-701.
82. Keller F, Wolfersdorf M, Straube H G. Suicidal behaviour and EDA in depressive in patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:324-328.
83. Engeland H. The electrodermal orienting response to auditive stimuli in autistic children. Normal children, mentally retarded children and child psychiatric patients. *J Autism Dev Disord* 1984;14:160-172.
84. Montgomery A, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134: 382-389.
85. Snaith R P, Baugh S J, Clayden A D, et al. The clinical anxiety scale: Derived from the Hamilton anxiety scale. *Br J Psychiatry* 1982; 141:418-423.
86. Süer C, Ülgen A, Özesmi Ç, et al. A Technique for measuring computerized skin conductance. *Tr J Med Sci* 1995; 24:191-194
87. Urgancıoğlu İ. Diffüz ve nodüler guatrın araştırılmasında laboratuvar yöntemleri. *Tiroid Hastalıkları Sempozyumu. Sanal Matbaacılık, İstanbul* 1983, ss 29-41.
88. Vigouroux R. Sur la resistance electrique considerée comme signe clinique. *Prog Med* 1888 b; 3: 87-89.
89. Kjellman B, Thorell L, Orhagen T, et al. The hypothalamic- Pituitary- Thyroid Axis in depressive patients and healthy subjects in relation to the

- hypothalamic- Pituitary- Adrenal Axis. *Psychiatry Res* 1993;47:7-21.
90. Fowles C D. The eccrine system and electrodermal activity. In MGH Coles, E donchin and S W Porges (eds). *Psychophysiology*. The Quilford Press, New York 1986, pp 51-96.
91. Ladenson P, Stakes J, Ridgway E. Reversible alteration of the visual evoked potential in hypothyroidism. *Am J Med* 1984;77:1010-1014.
92. Wilson W P, Johnson J E. Thyroid Hormone and Brain Function (1.) The EEG in hyperthyroidism with observations on the effect of age ,sex, and reserpine in the production of abnormalites. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1962;16 :321-328.
93. Short M J, Hein P, Wilson W P. Thyroid Hormone and Brain Function (III.) Influence of triiodothyronine on evoked potentials of the cortex and reticular formation and upon the interrelationship of caudate and reticular activity of the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1964;17 :414-419.
94. Shmavonian B M, Miller L H, Cohen S I. Differences among age and sex groups in electrodermal conditioning. *Psychophysiology* 1968; 5: 119-131.
95. Shields S A, Mac Dowell K A, Fairchild S B, et al. Is medication of sweating cholinergic, adrenergic or both? A comment on the literature. *Psychophysiology* 1987; 24:312-317.
96. Süer C, Özesmi Ç, Temoçin S, Doğan P, Cılıv G. The effects of immobilization stress on electrodermal activity and brain catecholamine levels in rats. *Int J Neurosci* 1992; 65: 91-101.
97. Koss M C, Bernthal Pj. Potentiation of two sympathetic reflexes by yohimbine hydrochloride. *Eur J Pharmacol* 1979;18:295-300.

98. Yamamoto K, Arai H, Nakayama S. Skin conductance response after 6 -hydroxydopamine lesion of central noradrenaline system in rats. Biol Psychiatry 1990;28:151-160.



YÖNERGUT
YÖNERGUT

YÖNERGUT
YÖNERGUT