

Hipogliseminin Algılama ve Öğrenme Süreci Üzerindeki Etkileri

The Effects of Hypoglycemia on Perception and Learning Processes

Şükrü Okkesim¹, Gamze Çelik¹, Sadık KARA¹, Mahmut Muzaffer İlhan², Ertuğrul Taşan²,
Özcan Karaman²

¹ Fatih Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul

sukruokkesim@fatih.edu.tr, gamze314@gmail.com, skara@fatih.edu.tr

²Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

muzoilhan@yahoo.com, etasan@hotmail.com, ozcankaraman@hotmail.com

Özetçe

Glikoz homeostasisi glikozun karaciğer, kas ve yağ dokusu tarafından kullanımı, üretimi ve karaciğer tarafından kana salınımını kapsar ve sıkı bir düzenleme gerektirir. Yaklaşık olarak 90 mg/dl de gliseminin devam ettirilmesinin temel nedeni beyine yeterli glikoz akışını sağlamaktır. Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallanmalarının aktive ve inhibe olması, esas olarak hipotalamus ve beyin kökü gibi farklı anatomik bölgelerde yerleşmiş glikoz-uyarıcı ve glikoz-inhibe edici nöronlar tarafından kontrol edilir.

Glikoz beyin ve iç organlar için zorunlu bir metabolik substrattır, bu yüzden glikoz homeostasisi otonom sinir sistemi ve hormonlar tarafından yüksek bir hassasiyetle kontrol edilir. Görüldüğü üzere düşük gliseminin yani hipogliseminin otonomik ve nöroglikopenik etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada hipogliseminin algılama ve öğrenmedeki etkisini göstermek için hastaların belirli bir ses uyarına karşı reaksiyon zamanları kayıt edilmiştir. Bu amaçla Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde (İstanbul, Türkiye) insülin ündüklü hipoglisemi (IIH) testi olacak 7 hastanın reaksiyon zamanları kayıt edilmiştir. Elde edilen ilk sonuçlar hipogliseminin algılamada gecikme ve öğrenme üzerindeki olumsuz etkisini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler — Hipoglisemi; Reaksiyon zamanı

Abstract

Glucose homeostasis requires the tight regulation of glucose utilization by liver, muscle and fat tissue, and glucose production and release in the blood by liver. The major goal of maintaining glycemia at ~90 mg/dl is to ensure a sufficient flux of glucose to the brain. Activation or inhibition of the sympathetic or parasympathetic branches of the autonomic nervous systems are controlled by glucose-excited or glucose-inhibited neurons located at different anatomical sites, mainly in the brainstem and the hypothalamus.

Glucose is imperative metabolic substrates for brain and visceral organ function and so glucose homeostasis is

regulated with high precision by hormones and ANS activities. As shown, hypoglycemia (low blood glucose) has autonomic and neuroglycopenic effects. In this study we recorded reaction times against a particular sound stimulating in order to the effects of hypoglycemia on perception and learning. To this end, reaction times of 7 patients who required testing with Insulin- Induced Hypoglycemia in Clinics of Endocrinology and Metabolism Diseases of Bezmialem Foundation University (Istanbul, Turkey), are recorded. Our preliminary results indicate that hypoglycemia has negative effects on perception of delay and learning.

Keywords — Hypoglycemia; Reaction time

1. Giriş

Glikoz beyin ve iç organlar için zorunlu bir metabolik substrattır. Beyin glikoz üretmediği ve bir kaç dakikadan fazla glikoz depolayamadığı için dolaşımdan sürekli bir glikoz desteği gereklidir [1]. Eğer glisemi belirli bir değerin altına düşerse kandan beyine glikoz transferi sınırlayıcı olur ve böylelikle beyin fonksiyonları hayatı tehlikeye girer.

Glisemi vücutta yüksek bir hassasiyetle kontrol edilir. Glikoz homeostasisinde hiperglisemi ya da hipoglisemi (düşük kan şekeri); hormonlar, nörotransmitterler ve substrat etkileri gibi önemli glikoz düzenleyici faktörler ile önlenilir [2]. Glisemi belirli seviyelerin altına düştükçe glisemi normal seviyelere getirmek için bir dizi fizyolojik cevaplar oluşur, bu cevaplar hipoglisemiye karşı düzenleme olarak bilinir.

Hipoglisemi bir seri metabolik, nöral ve klinik cevapları tetikler. İnsülin salgısı durdurulur, glukagon ve adrenalin hormonları salgılanır [3, 4]. Daha sonra sırası ile, otonomik ve nöroglikopenik semptomlar, nörofizyolojik ve bilişsel bozukluklar, EEG de değişiklikler başlar ve son aşamada glisemi değeri 27 mg/dl nin altına düştüğünde bilinç düzeyi azalır ve koma gerçekleşebilir. Glisemi değeri 57,6 – 50,4 mg/dl nin altına düştüğünde otonomik ve nöroglikopenik semptomlar başlar. Hipogliseminin otonom sinir sisteminin aktive olmasıyla oluşan semptomları otonomik semptomlar olarak adlandırılır. Bunlar titreme, anksiyete, çarpıntı, terleme, açlık ve parestezidir [5, 6]. Hipoglisemin diğer semptomları ise serabral glikoz tüketiminin azalması ile oluşan nöroglikopenik

Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

septomlardır. Bunlar yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, bilişsel ve davranışsal belirtilerdir [7, 8].

Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda bunama [9], baş ağrısı, nöbet, bilişsel bozukluk, koma [10], serebellar ataksi [11] gibi durumların şiddetli hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmalara istinaden hipogliseminin bilişsel performansı ve öğrenmeyi etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada İnsülin İndüklü Hipoglisemi (IIH) testi yapılacak 7 hastanın belirli bir ses uyarısına karşı kayıt edilen reaksiyon zamanları değerlendirilmiştir.

Literatürde İnsülin İndüklü Hipoglisemi (IIH) testi bir fizyolojik stres testidir. Cushing Sendromu, Adrenal yetmezlik, büyüme hormonu eksikliğini teşhis etmek için, vücut hipoglisemiye sokularak bir fizyolojik stres oluşturulur ve bu strese vücudun vereceği tepki değerlendirilir [12]. Bu testte kişiye insülin verilerek glisemi değeri 40 mg/dl ye kadar düşürülür, bu nedenle IIH testinin yapılması gerekli görülen hastalar bu çalışmaya dâhil edilmiştir.

Bir yarışın başlama düdüğü uyarın ve bu uyarana verilen cevap arasındaki ilişkiyi anlatmada iyi bir örnektir. İnsanlar hakemin başlama düdüğünü duyar (uyaran) ve ona bir şekilde reaksiyon gösterirler (cevap). Uyarın ve cevap ilişkisinde iki önemli etmen vardır. Bunlar reaksiyon zamanı ve öğrenmedir. Reaksiyon zamanı uyarının verilmesinden itibaren ona karşı cevabın oluşmasına kadar geçen ki süredir. Öğrenme ise, deneyim veya yönergelerle bilgi ve beceri kazanılmasıdır [13].

Bir sinyal alınması ile oluşan cevap arasındaki gecikme, afferent sinyalin beyne ulaşması ve efferent sinyalin de beyinden kaslara gönderilmesi için geçen süreye bağlıdır. Öğrenme ile bu süreç içindeki çeşitli adımlar için gerekli zaman kısaltılabilir [13]. Reaksiyon zamanı kişiden kişiye ve durumdan duruma göre değişiklik gösterir. Birçok kişinin gece geç saatlerde ve sabah erken saatlerde ölçülen reaksiyon zamanı daha uzundur. Bu çalışmada rastlantısal sunumda hastaların IIH testi öncesinde ve sonrasında reaksiyon zamanları kayıt edilmiş ve karşılaştırılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Reaksiyon Zamanının Kayıt Edilmesi

Reaksiyon zamanı ortalama yaşları 42,7 olan ve Bezmialem Vakıf üniversitesinde İnsülin İndüklü Hipoglisemi Testi (IIH) olacak olan 7 (4K, 3E) hastadan kayıt edilmiştir. Araştırma için etik kurul izin belgesi ve hastalardan gönüllü katılım onamı temin edilmiştir (71306642/050-01-04/219.).

Reaksiyon zamanı MP150 biyomedikal sinyal kaydetme ünitesi (Biopac Systems, Goleta, CA, USA) ile kayıt edilmiştir.

Kayıtlar Şekil 1'de görüldüğü gibi; hastalardan test başlamadan 1 saat öncesinde ve test sonrasında olmak üzere iki farklı durumda, hastalar kendi yataklarında iken alınmıştır. IIH testinde hastalara vücut ağırlıklarının 0.15 katı kadar insülin enjekte edilmiştir. İnsülin enjekte edilmesi ile test başlatılmıştır. Glisemi 40 mg/dl 'e ulaştığında test sonlandırılmıştır. Test sonlandırıldığı anda yani minimum

glisemi değeri elde edildiğinde, reaksiyon zamanı test sonrası aşaması için kayıt edilmiştir.



Şekil 1: IIH testi sırasında Reaksiyon sürelerinin kayıt edilmesi

3. Sonuçlar ve Tartışma

Bu çalışmada glisemi değeri 57,6 – 50,4 mg/dl' nin altına düştüğünde nörofizyolojik ve bilişsel bozukluk başlar teorik bilgisinden yola çıkılarak, düşük glisemi ile algılama ve öğrenme arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacı ile IIH testi yapılması gerekli görülen hastalardan belirli ses uyarılarına karşı reaksiyon zamanları kaydedilmiştir.

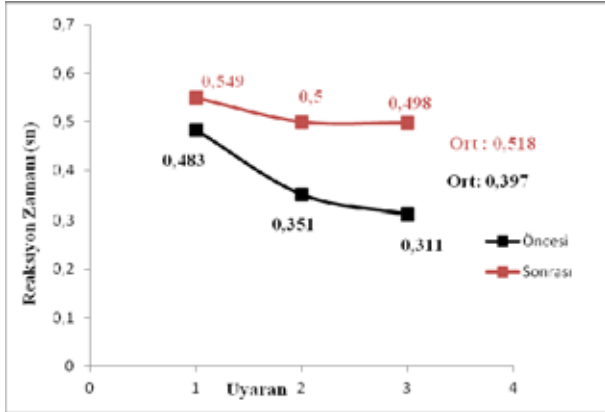
Tablo 1: Test öncesi ve sonrası olmak üzere iki farklı aşamadaki reaksiyon zamanlarının karşılaştırılması

Hasta Sayı	Reaksiyon süreleri			
	1.uyaran (s)	5.uyaran (s)	10.uyaran (s)	Ort (s)
1. Ö	0.422	0.252	0.216	0.323
1. S	0.474	0.702	0.446	0.446
2.Ö	0.438	0.446	0.308	0.382
2.S	0.634	0.470	0.488	0.488
3.Ö	0.624	0.462	0.354	0.485
3.S	0.632	0.554	0.546	0.571
4. Ö	0.702	0.448	0.294	0.471

Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

4.S	-	-	0.506	0.617
5.Ö	0.662	-	0.518	0.602
5.S	0.812	0.646	0.716	0.745
6.A	0.200	0.260	0.196	0.231
6.Ö	0.410	0.322	0.428	0.394
7.Ö	0.338	0.242	0.292	0.287
7.S	0.332	0.304	0.362	0.366
Ort Ö:	0.483	0.351	0.311	0,397
Ort S:	0.549	0.500	0.498	0,518



Şekil 2: Hastaların IIH testi öncesi ve sonrasında 1,5 ve 10. Reaksiyon zamanları ve grup ortalamaları

Şekilde 2’de görüldüğü gibi IIH testi sonrasında ortalama reaksiyon süresi 0,397 saniyeden 0,518 ‘e artmıştır. Bu beklenen bir durumdur çünkü hipoglisemi vücutta bir seri metabolik, nöral ve klinik cevaplar oluşmasına neden olur. Tablo 1 de görüldüğü gibi reaksiyon sürelerinin 1. uyarandan 10. uyarana doğru azaldığı görülmektedir. Bu öğrenme süreci ile gerçekleşir. Hastalar işlemi öğrenmeye başlar. Bu öğrenme sürecinin etkisiyle IIH testi öncesinde uyarana verilen cevap süresi 0,483 saniyeden 0,311 saniyeye düşmüştür, yani denekler öğrenmişler ve daha hızlı tepkiler vermişlerdir. IIH testi öncesinde hastaların reaksiyon zamanlarında 0,172 saniyelik bir azalma olmuştur. IIH testi sonrasında ise öğrenme süreci 0,549 saniyeden 0,498 saniyeye düşmüştür. IIH testi sonrasında hastaların reaksiyon zamanlarında 0,051 saniyelik bir azalma olmuştur. Bu değer test öncesinde 0,172’idi, üstelik test sonrasında daha önce yaptıkları bir deneyi tekrar yaptılar. Buna rağmen hem ilk uyarana son uyarana arasında görülen cevap süresi arasındaki fark test öncesine göre oldukça küçük kalırken her bir uyarana için gerçekleşen cevap süresinin değeri de artmıştır. Daha önce de ifade edildiği gibi test sonrasında yapılan deney öğrenilmiş bir deneydi.

Sonuçlardan anlaşılacağı üzere hipoglisemi durumundan öğrenme işlemi negatif yönde etkilenirken algı da zayıflamakta ve herhangi uyarana verilen cevap süreleri

artmaktadır. Bu sonucu aynı zamanda şekil 2’de de görmek mümkündür. IIH testi öncesinde uyarana verilen cevap arasında geçen sürelerin 1. uyarandan 10. uyarana doğru dizilmesiyle elde edilen doğru azalan bir eğri göstermekteyken aynı şekilde elde edilen test sonrası için geçerli eğri test öncesi için elde edilene göre oldukça küçük bir azalış sergilemektedir. Aynı zamanda IIH testi öncesinde ortalama reaksiyon süresi 0,397 iken test sonrasında bu değer 0,518 e çıkmıştır. Test sonrasında elde edilen değerler öğrenilmiş bir deneyin sonuçları olmasına rağmen reaksiyon zamanında ortalama 0,121 saniyelik bir artış görülmektedir, yani algılama süresi 0,121 saniye gerilemiştir.

Bu çalışmada hipogliseminin algılamada gecikme ve öğrenme üzerindeki olumsuz etkisi gösterilmiştir. Sonuçlar literatürdeki teorik bilgiler ile örtüşmektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda incelendiğinde hipoglisemi durumunun hayati tehlikelere yol açabilecek olması nedeniyle konulan etik kısıtlamalardan dolayı hasta sayısının hep sınırlı kaldığı görülmektedir. Bu nedenle hipoglisemi gibi algı ve öğrenme üzerindeki etkinliği negatif yönde etkileyen durumlar karşısında müzik, motivasyon gibi algı ve öğrenme üzerindeki etkinliği pozitif yönde olan etkenlere bir arada değerlendirebilecek farklı çalışmalar sınırlı sayıda kalmıştır. Bu nedenle algı ve öğrenme üzerine çalışmaların daha geniş sayıda gönüllü üzerinde araştırılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Teşekkür

Çalışma süresince desteklerini esirgemeyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümü doktorları, hemşireleri ve personeline teşekkür ederiz.

4. Kaynakça

- [1] Barron, H.V. and M.D. Lesh, Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Journal of the American College of Cardiology, 1996. 27(5): p. 1053-1060.
- [2] Davis SN, M.S., Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB, Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counter regulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2009. 58: p. 701-9.
- [3] MD, R.F., Hypoglycemia and the Autonomic Nervous System. Diabetic Neuropathy Clinical Diabetes, 2007: p. 379-388
- [4] Briscoe, V. and S. Davis, Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. Type 1 diabetes in adults: principles and practice, 2007: p. 195.
- [5] Cryer, P.E., Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. Diabetes, 2005. 54(12): p. 3592-3601.



Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

- [6] Rubin, R.R. and M. Peyrot, Psychological issues and treatments for people with diabetes. *Journal of clinical psychology*, 2001. 57(4): p. 457-478.
- [7] Hung T. Nguyen, S.M., IEEE, Nejhdeh Ghevondian, and Timothy W. Jones, Real-time Detection of Nocturnal Hypoglycemic Episodes using a Novel Non-invasive Hypoglycemia Monitor. 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, Minneapolis, Minnesota, USA, , September 2-6, 2009
- [8] Cryer, P.E., Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 1999. 28(3): p. 495-500.
- [9] Boyle, P.J., et al., Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994. 91(20): p. 9352-9356.
- [10] Cryer, P.E., The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 2008. 57(12): p. 3169-3176.
- [11] Whitmer RA, K.A., Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV, Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. . *JAMA*, 2009. 301: p. 1565-72.
- [12] Nye EJ, G.J., Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM, Torpy DJ, Jackson RV., The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic criteria and reproducibility. *J Neuroendocrinol*, 2001. 13(6): p. 524-30.
- [13] Richard Pflanzler, P.D.A.P.E., Reaction Time I, in *Physiology Lessons for use with the Biopac Student Lab*. Indiana University School of Medicine, Purdue University School of Science.