

Tip 2 Diyabet Karar Mekanizmasında Tepki Dinamiğini Değiştirir

Mehmet ALKANAT¹  , Hafize ÖZDEMİR ALKANAT² 

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye.

²Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Alkanat M ve Özdemir Alkanat H. Tip 2 diyabet karar mekanizmasında tepki dinamiğini değiştirir. Turk J Diab Obes 2022;2: 113-120.

ÖZ

Amaç: Değişen yaşam ve beslenme alışkanlıkları sebebiyle diabetes mellitus dünyada her geçen gün insidansı artan önemli kronik hastalıklardandır. Diyabetin serebrovasküler etkilerinin yanı sıra kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında işitsel uyarılar eşliğinde kognitif etkileri denetlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma T2DM teşhisi almış ileri yaş bireyler ile benzer yaşlarda kontrol grubundan oluşan toplam 58 katılımcı ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil olan bireylerden açlık kan şekeri ölçümünün ardından elektroensefalografi (EEG) ve elektrookülografi kaydı alınırken eş zamanlı olarak Simon paradigması uygulandı. Alınan EEG kayıtlarından olayla ilişkili potansiyeller (OİP) elde edildi. Kontrol ve T2DM grupları arasındaki değişkenleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

Bulgular: Uyumsuz sunulan uyarı cevapları, uyumlu uyarı cevaplarına göre ölçülen tüm parametrelerde arttı. Bu artış yönelim etkisi olarak kabul edildi. Tüm test koşullarında kontrol grubuna göre T2DM grubu reaksiyon süresi arttı. T2DM grubunda OİP; N1, P2, P3 genlikleri tekil olarak ve tepeden tepeye ölçümlerinde tüm deney koşullarında azaldı. Kontrol grubuna göre T2DM grubunda P3 latansı artış gösterdi.

Sonuç: Davranış ve elektrofizyolojik bulgularda T2DM hasta grubu bilişsel fonksiyon bakımından kontrol grubuna göre düşük performans göstermiştir. Bu azalış beyin sapı ve beyaz cevherin T2DM'den etkilendiğine işaret etti. Bununla birlikte OİP defleksiyonlarındaki değişim karar mekanizmasında tepki rekabetini etkilediğini gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, Simon görevi, Dikkat, Olay ilişkili potansiyel, P300

Type 2 Diabetes Changes the Response Dynamics in the Decision Making Mechanism

ABSTRACT

Aim: Due to changing life style and nutritional habits, diabetes mellitus one of the most important chronic diseases with an increasing incidence in the world. Besides cerebrovascular affects, there are also studies that diabetes affects cognitive functions. In this study, we aimed to investigate the cognitive effects via auditory stimuli in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients.

Material and Methods: This study was carried out a total of 58 elderly individuals, diagnosed T2DM and a control group of similar ages. The Simon paradigm was applied simultaneously while recording electroencephalography (EEG) and electrooculography after determined fasting blood glucose levels from the participants included in the study. Event-related potentials (ERP) were derived from the EEG recordings. Independent samples t-test was used to compare between the control and T2DM group variables.

Results: There was an increase in the responses to the incongruent stimuli according to all parameters compared to the congruent stimulus, which was accepted as the orientation effect. The reaction time of the T2DM group increased compared to the control group in all test conditions. In the T2DM group, the amplitudes of ERP N1, P2 and P3 were decreased single and in peak-to-peak measurements under all experimental conditions. P3 latency increased in the T2DM group compared to the control group.

Conclusion: These results showed that the T2DM group lower performance on cognitive functioning compared the control group, considered behavioral and electrophysiological findings. These decreases indicate brainstem and white matter are affected from T2DM. In addition, the change in ERP deflections showed that it affects response selection in the decision making mechanism.

Keywords: Diabetes mellitus, Simon task, Attention, Event related potential, P300

ORCID: Mehmet Alkanat / 0000-0001-8079-3749, Hafize Özdemir Alkanat / 0000-0002-7714-9925

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mehmet ALKANAT

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye
Tel: 0 (505) 502 82 01 • E-posta: mehmet.alkanat@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1087027

Geliş tarihi / Received : 13.03.2022

Revizyon tarihi / Revision : 12.04.2022

Kabul tarihi / Accepted : 26.05.2022



GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) organizmanın tümünde etkili olan kan glikoz düzeyinin yükselmesi ile karakterize en yaygın metabolik hastalıklarındandır. Sedanter yaşam ve basit şekerce zengin işlenmiş gıdaların insan hayatına girmesi ile birlikte tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hipertansiyondan sonra ikinci sırada görülen bir halk sağlığı problemidir. Çalışmalar DM'nin organizmanın tümünde, başta vasküler ve kan akışı dinamiklerinin değişiminin yanında merkezi sinir sistemine etkisi olduğunu; kognitif bozulmaya ve demansa yol açtığını bildirmektedir (1, 2). T2DM vakalarının % 6-8'inin demans ile ilişkili olduğu ve yaşam süresinin artmasına bağlı olarak bu oranın gittikçe yükseleceği ifade edilmektedir (3). Yirmi dört çalışmayı kaynak alan ve toplam 26000 kişide yapılan bir meta analiz sonucunda T2DM hastalarının diyabetik olmayanlara göre nörokognitif testlerde düşük performans gösterdiği ifade edilmiş ve kognitif bozulmada; azalan gri cevher ve bozulan glikoz metabolizmasının etkili olduğu ifade edilmiştir (4). Bununla birlikte bazı çalışmalar diyabette gözlenen kognitif bozulmayı beyaz cevherde meydana gelen hasar olarak ifade etmiş bu ilişkiyi kognitif hız azalması olarak tanımlamıştır (5, 6). Benzer biçimde T2DM'nin hastalarda dikkat performansında azalma, hafıza bozuklukları, yönetsel fonksiyonlarda bozulma, motor işlem ve hızında azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (4, 7).

Kognitif görevlerden öğrenme ve hafıza için gerekli asetilkolin üretim ve düzenlenmesi için insülin sinyalizasyonu önemlidir. Bozulan insülin sinyalizasyonunun bellek sorunlarını beraberinde getirmesi bu anlamda kaçınılmazdır (8). Kan glikoz konsantrasyonunun yükselmesi ile sinir dokuda artan oksidatif stres, azalan beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) ve büyüme hormonu düzensizlikleri yine T2DM'nin demans ve kognitif bozulmaya neden olan en önemli hücresel olaylarıdır (9). Cooray ve ark.nın tip 1 DM hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada olay ilişkili potansiyel (OİP) erken komponenti olan N1'de meydana gelen amplitüd azalması ve latans kayması ile yine bu defleksiyondan sorumlu primer işitsel korteks ve fronto-parietal alan bağlantılarının etkilendiğine işaret etmiştir (10).

DM'nin periferik sorunlarla birlikte merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkilediği literatürde birçok çalışmada ifade edilmiş ve gösterilmiştir (1, 2, 4-7). Bu bozulmalar başta demans ile açıklanmaya çalışılmış olsa da (3), beyin işlemlerinin anlaşılmasının güçlüğü sebebiyle DM'nin yönetsel olaylara etkisi yalnızca kavramsal olarak değerlendirilmiştir. Örneğin DM'nin dikkatin aşamalarına, karar alma süreçlerine etkisinin hangi bağlamda olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu manada DM'nin kognitif süreçlere

etkisini konu alan çalışmaların literatüre önemli katkılar sağlayacağı ifade edilebilir. Bu çalışmada T2DM hastalarında davranış tepkilerinin yanında, işitsel uyarılar ile oluşan OİP kayıtları ile kognitif yeteneklerinin belirlenmesi ve dikkat süreçlerinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Katılımcılar ve Protokol

Bu çalışmanın evreni için 60 gönüllü katılımcı ön görüldü, fakat iki katılımcı testlere adapte olamadı ve deneyden çıkarıldı. Çalışmanın verileri toplamda 58 katılımcıdan elde edildi. Katılımcıların DM ile ilgili bir teşhis alıp almadıkları sorgulandı. Teşhis almayan gönüllüler açlık kan şekeri ölçümünün ardından kontrol grubunda yer aldı. Tüm katılımcıların sağ el tercihinin sahip olduğu Edinburgh Oldfield el tercihi anketi ile doğrulandı (11). Çalışma yönteminin açıklanmasının ardından bilgilendirilmiş onam alındı. Testlerden önce açlık kan şekeri düzeyinin ölçülebilmesi için katılımcılar önceden bilgilendirildi. Çalışma günü aç olarak gelen katılımcılarda parmak ucundan alınan kandan, strip ve glukometre yardımıyla açlık kan şekeri düzeyi ölçüldü. Test öncesi test dizisinden farklı rastlantısal olarak oluşturulmuş deneme kayıtları alındı. Çalışmaya; sesleri normal şekilde işiten ve ayırım yapabilen, testi sorunsuzca gerçekleştirebileceğine kanaat getirilen katılımcılar dahil edildi. Tüm kayıtlar 08:00-11:00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Bu çalışmanın deney aşaması 2021 yılı mart-ekim ayları arasında gerçekleştirilmiştir.

Rahat bir pozisyonda ekran karşısında oturması istenen katılımcılara tüm yönergeler hem sözel olarak hem de bilgisayar ekranındaki yazılı yönergeler ile aktarıldı. Katılımcıların önünde bulunan butonları kullanarak sağ ve sol elleri ile işittikleri seslere cevap oluşturması gerektiği açıklandı. Katılımcıdan cevap oluştururken yüksek doğruluk ve hızla yönergelere uyması istendi. Tüm testler ses geçirmeyen özel bir test odasında gerçekleştirildi. Ortamda katılımcının dikkatini dağıtabilecek işitsel ve görsel herhangi bir uyarın yoktu.

Testler, EEG Kaydının Alınması ve OİP Hesaplaması

İşitsel Simon Testi

Yönelim etkisinin ve dikkat süreçlerinin incelenmesine olanak sağlayan bu paradigma ilk olarak Simon tarafından tanımlanmıştır (12). Simon görevi görsel olarak uygulanabileceği gibi işitsel olarak da uygulanır. Bu çalışmada testler işitsel uyarılar yardımı ile uygulandı. Uyarılar 72 desibel ses basınç seviyesinde kulaklık aracılığı ile sunuldu. Katılımcılar ekrana gelen yönergeleri izleyerek hazır olduklarında testi kendileri başlattı.

Bu testte uyaranların sunumu sonrası mümkün olan en kısa sürede katılımcının sağ veya sol el işaret parmağı ile butonlara basarak cevap oluşturması beklenir. Hedef uyaran katılımcıya bazen uyumsuz (incongruent) bazen de uyumlu (congruent) biçimde kulaklığın sağından veya solundan sunulabilir. Uyumlu koşul; kulaklığın bir tarafından gelen uyaran ile aynı taraftaki elin cevabı iken uyumsuz koşul; kulaklığın bir taraftan işitilen uyarana karşı diğer taraftaki el ile cevap oluşturmasıdır. Katılımcıya verilen görev amacından tümüyle ilgisiz olan bu etki ile katılımcı çelişkiye sürüklenerek reaksiyon zamanında artış gözlenir. Bu yönelim etkisine Simon etkisi adı verilir (13-17). Simon etkisi uyarının sunum biçiminin bozucu/çeldirici etkisi ile ilgilidir. Testte amaç, uyarının geldiği tarafa doğru olan bu eğilimin yarattığı bozucu veya çeldirici etkiye rağmen bireyin görevi çözümlemesidir (13, 15).

Deney esnasında stimülasyon sisteminde zaman kilitli olarak olayın karakteristiğine uygun veri edinim sisteminde işaretler oluşturuldu. Aynı anda veri edinim sistemi gerçek zamanlı EOG (elektrookülografi) ve EEG (elektroensefalografi) kayıtlarını aldı. Test esnasında (i) uyumlu doğru, (ii) uyumlu hatalı, (iii) uyumsuz doğru, (iv) uyumsuz hatalı veriler kaydedildi. Uyarının sunulması ile cevabın verilmesi arasında geçen süre reaksiyon zamanı olarak kaydedildi. Deney tasarımı ve işitsel uyaranların katılımcıya sunulması için tüm scriptler E-Prime (Sharpsburg, PA, ABD) versiyon 2.0 programında yazıldı. Çalışmada işitsel uyaranlar ile katılımcıların verdikleri tepki süreleri, tepki sürelerinin toplamları ve test başarı oranı hesaplandı. Bu hesaplamalarda genel ortalamaların yanı sıra uyarının uyumlu veya uyumsuz olmasına göre reaksiyon zamanları, uyarının sağ veya soldan gelmesine göre test başarı oranları hesaplandı.

Olay İlişkili Potansiyeller

OİP, elektroensefalografi (EEG) kayıtlarından elde edilen yüksek zamansal çözünürlüğe sahip bilişsel işlevler ile ilgili potansiyel kayıtlarıdır (18). OİP esasen bir uyarılmış potansiyel olup yaratılan bir olaya karşın beyin verdiği tepkilerin ortalaması olarak ifade de edilebilir. Temel olarak OİP kayıtlarında elde edilen dalgalar negatif ve pozitif yönde oluşum zamanlarına göre isimlendirilir. OİP'nin uyarana bağlı eksojen ve kognitif süreçleri barındıran endojen bileşenleri bulunur. En bilinen kompleksler P1, N1, P2, N2 ve en çok çalışılan komponenti olan P300/P3 bileşenidir (19). İlk olarak Sutton ve ark. tarafından ifade edilen P3 defleksiyonu karar alma sürecinin anlaşılmasında yaygın olarak kullanılır (20).

EOG - EEG Kayıtlarının Alınması ve OİP Dalgacıklarının Hesaplaması

EEG kayıtları için Biopac (Goleta, CA, ABD) veri edinim sistemi kullanıldı. Katılımcıların nazyon ve inyonndan geçen

kafa çevreleri ölçülerek EEG uluslararası 10-20 sistemine göre Cz bölgesine yerleştirilen aktif elektrottan, sağ kulağa yerleştirilen referans elektroduna karşı, 0.1-250 Hz aralığında bant geçiren filtre kullanılarak kaydedildi. İndiferent elektrot sol mastoid'e yerleştirildi. Kayıt öncesi tüm elektrotlar 10 KOhm'un altındaydı. EEG işaretleri için 2000 Hz örnekleme hızı kullanıldı. Göz hareketlerini monitörize etmek üzere sağ gözün nazyon ve dış kantus bölgesine yerleştirilen elektrotlardan EOG kayıtları alındı. EEG verileri ve EOG verilerinin tümü gerçek zamanlı olarak kabloşuz transmitter ile veri edinim sistemine (Bionomadix, Goleta, CA, ABD) aktarıldı. Kayıt esnasında veri edinim sistemi paralel port ile uyarıların sunulduğu E-prime sistemine bağlandı; böylece iki adet bilgisayar paralel olarak iletişim sağladı. Uyarın bilgisayarı, uyarınların sunumunu ve deneklerin uyarınlara karşı yanıtlarını toplarken, veri edinim sistemi EEG verisini toplamakta ve beraberinde uyarın bilgisayardan gelen uyarınların sunum ve deneklerin yanıt anlarını EEG verisi üzerinde işaretledi. Uyarın sunumu yapan bilgisayarla EEG verilerini toplayan bilgisayar arasında kurulmuş olan bu iletişimle, uyarınların sunum anıyla zaman kilitli (time-locked) EEG dilimlerini belirlemek ve uyarın-yanıtla ilgili beyin elektriksel aktivasyonlarını analiz etmek mümkün oldu (EPOCH analiz).

Elde edilen temel veri FIR filtrelemelerinden sonra, EOG artefakt düzeltilmesi yapıldı. Veri edinim sisteminde uyarın zamanı sıfır olarak kabul edilerek uyarın öncesi 100 ms ve sonrasındaki 1000 ms süresi EPOCH'landı ve tüm uyarım sonrası ortalama alındı (averajlama). Ortalama sonrası uyarın öncesi 100 ms ve 0. dilim izoelektrik hat elde edebilmek için kullanıldı. Sonuç potansiyel, yani OİP elde edildi. OİP üzerinde zamansal dilimleme yapılarak potansiyel negatifliği ve pozitifliği; genlik ve latans hesaplamaları ile incelendi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel gösterimde ortalama (m) ± standart sapma (sd) kullanıldı, anlamlılık düzeyi en büyük 0.05 belirlendi. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için güç analizi yapılmış, $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, test gücü 0.80 olarak hesaplandığında her grupta 30 olmak üzere toplam 60 birey öngörüldü. Cohen'in delta etki değeri: 0.65, t değeri: 1.67 idi. Son nokta güç analizinde etki değeri 0.66 olarak hesaplandı. Verilerin homojenliği Levene testi ile sorgulandı. Normal dağılım denetimi Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirildi. Bazı testler kontrol ve hasta grubu arasında bağımsız örneklem testleri iken, grupların sağ ve sol el performansının ölçümlerinde ve karşılaştırılmasında bağımlı örneklem testleri seçildi. Bu amaçla hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi yapılırken, el tercihinine göre karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi kullanıldı. OİP gösterimi için Acqknowledge kullanıldı. Grafiklerin oluşturulması ve istatistiksel analizler için IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corp.

Armonk, NY, ABD) ve Graphpad prism v9 (Graphpad software Ca, ABD) kullanıldı.

Bu çalışma uluslararası Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütülmüş, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu; 2021/23 karar no'lu onayı sonrası gerçekleştirilmiştir.

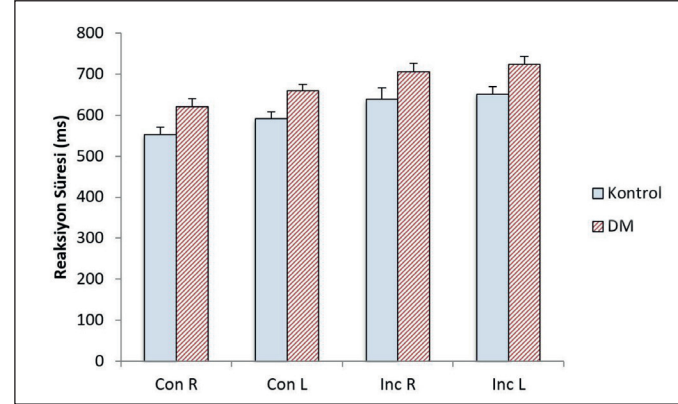
BULGULAR

Demografik incelemelerde katılımcılara ait verilerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Öncelikli olarak katılımcıların açlık kan şekeri düzeyleri karşılaştırıldığında; T2DM grubu katılımcılarının açlık kan şekeri düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü ($t(56)=-7.40$, $p < 0.001$). Belki de en önemli demografik gösterge örneklemimizde yer alan T2DM hastalarının diyet ve yaşam biçimlerine yeterli özeni göstermediği ile ilgili idi.

Bulgularımıza göre T2DM grubu (677 ± 20 ms) reaksiyon süresinin, kontrol grubu (610 ± 15 ms) reaksiyon süresinden anlamlı biçimde artış gösterdiği ($t(72) = -2,61$, $p=0.011$) görüldü. Kontrol grubu başarı oranı ($0,96 \pm 0,22$) ile T2DM grubu başarı oranı ($0,96 \pm 0,24$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). İki sonuç birlikte değerlendirildiğinde T2DM grubu azami biçimde testte başarılı sonuç elde etmeye çalışırken işlem esnasında reaksiyon süresi artmıştır. Bununla birlikte kontrol grubunun uyarıyı sağ ($p=0.012$), sol kulaktan ($p=0.013$) işitmesi, ayrıca uyumlu biçimde ($p=0.025$) veya uyumsuz ($p=0.007$) biçimde gelmesi durumunda da T2DM grubundan daha hızlı cevap oluşturduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (Şekil 1).

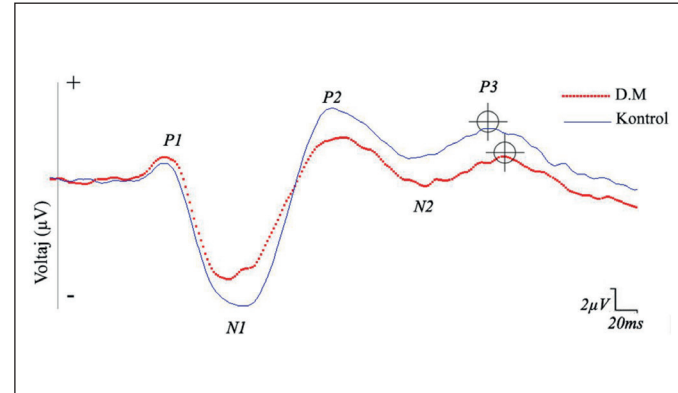
OİP kompleksleri latans ve amplitütler dikkate alınarak incelenmiş, defleksiyonlar endojen komplekslerde tepeden tepeye ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeler grupların kendi içerisinde uyumlu ve uyumsuz uyarın değerlendirmesinin yanında gruplar arası uyumlu, gruplar arası uyumsuz uyarılara ait kayıtlar değerlendirilmiştir. OİP dalgaları P1, N1, P2, N2 ve P3 kompleksleri, bu kompleksin genlik ve latanslarını içermektedir. Uyumlu ve uyumsuz uyarın koşulunda gruplara ait ortalama \pm S.E.M Şekil 2'de gösterilmiştir.

Bir eksojen kompleks olan P1 uyumlu (congruent) şartta incelendiğinde; kontrol ve T2DM grubunda bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). İlk negatif defleksiyon olan N1 dalgası incelendiğinde kontrol grubu genliği (-8.92 ± 0.79 μV), T2DM



Şekil 1: Kontrol ve T2DM grupları uyarın sunum biçimine göre reaksiyon süresi karşılaştırması ile lateralizasyon etkisi gösterilmiştir.

Con: Uyumlu (Congruent), Inc: Uyumsuz (Incongruent), DM: Tip 2 Diabetes Mellitus, L: Sol, R: Sağ.



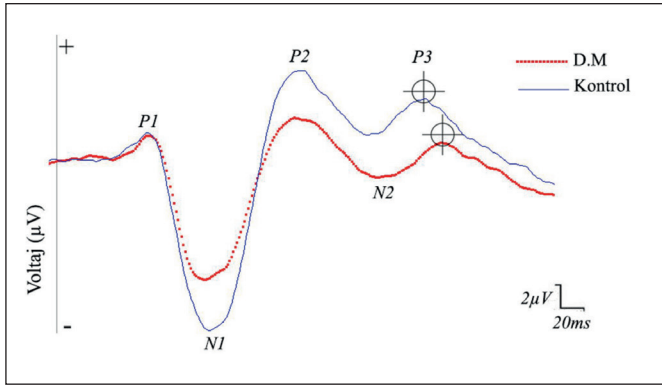
Şekil 2: Uyarın uyumlu biçimde sunulduğunda işitsel olay ilişkili potansiyel kaydı.

Mavi/düz çizgi gösterimi kontrol grubu, kırmızı/noktalı gösterim DM: Tip 2 Diabetes Mellitus grubu cevap ortalamaları (Grand average). N1, P2, P3 genlik değişimi ve P3 latans değişimi genlikler, μV : mikrovolt birimi, yatay eksen ms: milisaniye biriminden gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların gruplara göre demografik verileri

| | Kontrol (n=30) | T2DM (n=28) | p |
|--|------------------|------------------|---------|
| Yaş | 53.4 \pm 11.04 | 57.7 \pm 8.1 | = 0.114 |
| Vücut ağırlığı (kg) | 75.6 \pm 16.3 | 85.5 \pm 13.7 | = 0.009 |
| Vücut Kütle İndeksi (BMI) (kg/m ²) | 26.7 \pm 3.5 | 30.6 \pm 2.4 | < 0.001 |
| DM yıl | - | 11.1 \pm 9.2 | - |
| Açlık Kan Şekeri Düzeyi (mg/dl) | 93.6 \pm 7.3 | 152.4 \pm 49.7 | < 0.001 |

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus



Şekil 3: Uyarın uyumsuz biçimde sunulduğunda olay ilişkili potansiyel kaydı.

Mavi noktalı gösterim DM: Tip 2 Diabetes Mellitus, cevap ortalamaları (Grand average). N1, P2, P3 genlik değişimi ve P3 latans değişimi genlikler, μV : mikrovolt birimi, yatay eksen ms: milisaniye biriminden gösterilmiştir.

grubundan ($-6.81 \pm 0.47 \mu V$) anlamlı biçimde düşüktü ($t(43)$: -2.41 , $p = 0.02$). Fakat uyumlu uyarın esnasında N1 latansları bakımından iki grup arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Yine uyumlu uyarın sunumu ile P2 incelendiğinde benzer biçimde kontrol grubunda amplitüd ($5.84 \pm 0.29 \mu V$) T2DM grubundan ($3.84 \pm 0.23 \mu V$) yüksekti ($t(43)$: 5.47 , $p < 0.001$). Uyumlu uyarın sunumunda iki grup P2 latans bakımından birbirinden farklı değildi. Uyumlu uyarın sunulduğunda iki grup arasında N2 genlik ve latans farkı yoktu ($p > 0.05$).

Uyumlu uyarın sunulduğunda kontrol grubu ile T2DM grubu P3 dalgası ve genliği karşılaştırıldı. Kontrol grubu ($5.79 \pm 0.54 \mu V$), T2DM grubundan ($3.30 \pm 0.38 \mu V$) yüksek olduğu gözlemlendi ($t(43)$: 3.88 , $p = 0.001$). Bununla birlikte T2DM grubu P3 latansı ($379 \pm 4ms$) kontrol grubuna (347 ± 6) göre artmıştı ($t(43)$: -4.53 , $p < 0.001$). İşitsel uyarınlar için tepeden tepeye N1-P3 latans karşılaştırmalarında kontrol grubuna ($223 \pm 8ms$) kıyasla T2DM grubu süresinde ($250 \pm 5ms$) artış gözlemlendi ($t(43)$: -3.66 , $p=0.004$).

Uyarın uyumsuz biçimde sunulduğunda gruplar arası değerlendirmede (Şekil 3); uyumlu uyarında olduğu gibi iki grup arasında P1 genlik ve latans farkı gözlemlenmedi ($p > 0.05$).

İki grup arasında N1 latansları bakımından fark yokken ($p > 0.05$), kontrol grubu N1 genliği ($-9.7 \pm 1.09 \mu V$) DM grubu genliğinden ($-7.04 \pm 0.43 \mu V$) düşüktü ($t(43)$: -2.27 , $p = 0.009$). Kontrol grubu P2 genliği ($6.55 \pm 0.22 \mu V$) T2DM grubundan ($4.45 \pm 0.40 \mu V$) yüksek ($t(43)$: 3.84 , $p < 0.001$), bulunurken, iki grup latansları arasında fark yoktu. Benzer şekilde gruplar arasında N2 genlik ve latansları arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Fakat tepeden tepeye yapılan incelemede P2-N2 genliği kontrol grubunda T2DM grubuna göre yüksekti ($t(43)$: 2.65 , $p = 0.011$). P3 komponenti incelendiğinde kontrol grubu genliğinin ($5.61 \pm 0.45 \mu V$), T2DM gru-

bundan ($3.27 \pm 0.35 \mu V$) yüksek olduğu görüldü ($t(43)$: 4.14 , $p < 0.001$). P3 latansı kontrol grubuna ($359 \pm 6ms$) kıyasla T2DM grubunda ($399 \pm 6ms$) artış gösterdi ($t(43)$: -4.43 , $p < 0.001$). Tepeden tepeye N1-P3 kompleksi latansı karşılaştırıldığında T2DM grubu ($272 \pm 8ms$) süresinin kontrol grubu süresinden ($233 \pm 8ms$) uzun olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmada T2DM hasta grubunda kognitif fonksiyonlar üzerine yönelim etkisinin OİP kayıtları ile değerlendirilmesi amaçlandı. Katılımcıların görev çözümü performansları, Simon görevi olarak bilinen yönelim etkisi (Simon etkisi) aracılığıyla test edildi. Böylece karar alma mekanizması alt bileşenlerinden algısal çelişki ve tepki rekabeti gruplara göre değerlendirildi.

Bu çalışmada davranışa ait performans ve elektrofizyolojik veriler elde edildi. Davranış etkilerinden en önemlisi T2DM grubunda kontrol grubuna göre reaksiyon zamanındaki artışın gözlenmesiydi. Uyumlu ve uyumsuz koşulların ikisinde de reaksiyon süresi kontrol grubuna göre arttı. Fakat uyumsuz uyarın çelişkinde bu fark daha belirgindi. El tercihine bağlı lateralizasyon farkı bu yönelim etkisini ortadan kaldırmadı, her iki taraf T2DM grubu performansı kontrol grubuna göre düşüktü (Şekil 1). Benzer biçimde grupların kendi içinde değerlendirmesinde yönelim etkisinin varlığı uyarının uyumlu veya uyumsuz biçimde sunulmasıyla gösterildi. Uyarın, katılımcının cevap vereceği taraftan sunulduğunda cevap hızlıyken, karşıt kulaktan gelen ses uyarını tarafına doğru cevap oluşturma eğilimi katılımcının daha fazla hata yapmasına ve reaksiyon süresinin uzamasına neden oldu. İki grupta da gözlenen/beklenen bu yönelim etkisi testin başarılı biçimde uygulandığını doğruladı. Simon görevinde olduğu gibi çalışmamızda temel amaç hedef uyarına göre katılımcının seçimine uygun cevap oluşturmaya idi. Davranış sonuçlarımız T2DM grubunun, kontrol grubuna göre uygun çözümlemeyi hızlı ve etkin biçimde oluşturamadığı, bunun da dikkat ve karar süreçleri ile ilgili olduğu şeklinde yorumlandı.

İşitsel OİP bulgularımıza göre T2DM grubu N1 genliği uyumlu/uyumsuz uyarın koşulunda kontrol grubundan düşüktü, bunun aksine latansta bir değişim yoktu. Çalışmamız da Di Leo ve ark., Cooray ve ark.'nın tip 1 DM grubundan elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edildi (10, 21). Bu sonuçlar beyin sapı kaynaklı işitsel uyarılmış potansiyellerin hasta ve kontrol grubunda farklı olmadığı ve DM kaynaklı sinir ileti hızında belirgin bir değişim olmadığını gösterdi. Cooray ve ark. N1 genliğindeki azalma ve latans sabitliğini; temporal bir asenkronize yayılım ile açıklar (10). Cooray ve ark senkronize ateşlemenin azalışı kortikal alanların eşgüdünden uzak uyarılmasının latansta belirgin bir

değişime neden olmadığı fakat amplitüdde düşmeye neden olduğunu ifade etmiştir (10). N1'in oluşumunda sorumlu kortikal alanlar için primer işitsel korteks, transvers temporal girus ve hemen gerisinde planum temporale gösterilir (22). Planum temporale bilindiği gibi işitilen seslerin anlam kazandırılmasında önemli bir bölgedir. Detaylı analizinde uyarının ayırıcı tanımlanması ve sınıflandırılmasına katkı sağladığı ifade edilir (23). Van der Lubbe ve Verlenger yaşlanmanın etkilerine ait çalışmada N1'in kontrol grubuna göre yaşlı grupta anlamlı bir düşüş olduğunu gösterdi (24). Uyarının anlam kazandırılması anında dikkatin idamesi önemlidir (14). Yazarlar N1 komponentini dikkatin sürdürüldüğü anın ön işlemi olarak ifade etmişler ve yaşlanma sürecinde bir performans kaybı olarak nitelemişlerdir (24). Bu manada N1 bulgularımıza göre uyarın sınıflandırmasının ilk aşamasında T2DM grubunda kontrol grubuna kıyasla algısal bir gecikme yaşandığı, bu durumun dikkatin sürdürülmesi ile ilgili performans azalmasına bağlı olduğu ifade edilebilir. Aynı zamanda bu anlamlandırmayı gerçekleştirirken kontrol grubunun T2DM grubuna göre daha üstün olduğunu OİP bulgularımız doğrulamıştır.

Kontrol grubunda tepeden tepeye P2-N2 ölçümlerinde genliğin yüksek bulunması, oluşan çelişkinin tesbiti olarak ifade edilebilir. Folstein ve Van Petten bu kompleksi dikkatle ilgili bir eşleşmeyen (mismatch) negatif alt komponent olarak adlandırmış, motor tepki öncesi stratejinin belirlenme süreci olarak ifade etmiştir (25). Araştırmacılar bu çelişkinin tespiti ile ilgili kaynağı; anteriyor singulat korteks (ACC) olarak belirtmiş, temporal bölgeden kalkan uyarınların ACC'de çelişkinin belirlenme süreci için kullanıldığını ifade etmişlerdir (26, 27). OİP bulgularımız T2DM grubunda ACC'nin fonksiyonel olarak etkilendiğini, bu bağlamda dikkat süreçlerinde hata denetiminin kontrol grubuna kıyasla azaldığını gösterdi.

P300/P3 ERP çalışmalarında en fazla kullanılan, uyarından 300-600 ms sonra meydana gelen pozitif yönlü endojen bir defleksiyondur. İlk olarak işitsel ve görsel uyarın ipuçlarını kullanarak katılımcının gelecek uyarını tahmin etmesi ilkesine dayanan çalışmalarda pozitif yönlü, geç oluşan, büyük genlikli bir uyarılmış potansiyel elde etmesiyle deneysel psikolojide kullanımı artmıştır (20). Çeşitli alt tipleri bulunmakla birlikte, yenilik paradigmasını veya dikkatin sürdürülmesi ile ilgili süreçleri incelemek için P3a, görev yanıtı ve hafıza işlemleri için P3b biçimleri gözlenir (19). İlk çalışmalarda P3, uyarının değerlendirilme süreci olarak görülmüştür (28). Ancak Ragot ve Renault P3'ün tepki oluşum aşaması veya tepki oluşum aşamasında ön işlemin yapıldığı ve cevap oluşturulma süresine hassas olduğunu ifade etmiş (29, 30), motor programlamada uyarın-cevap sürecini yansıttığı bildirilmiştir (29). P3 latansı uyarın-cevap ilişkisinde

uyarının değerlendirilme sürecini veya cevap seçim aşamasını yansıtmaktadır (30).

Çalışma sonuçlarımıza göre hem uyumlu uyarında hem de uyumsuz uyarın aşamasında T2DM grubu P3 genliği kontrol grubuna göre azaldı. Sonuçlar uyumsuz uyarın koşulunda daha belirgindi. P3 latansı T2DM grubunda yine kontrol grubuna göre arttı. Bu sonuçlar uyarın-cevap ilişkisinde tepki seçimi bakımından daha düşük performans oluştuğunu gösterdi. Ragot ve Renault, Simon etkisinde uyarın-cevap ilişkisi üzerine anatomik yolların etkisini anlamak için testi manupule etmiş; cevap butonlarına uzanan eller çapraz olarak konumlandırıldığında işlem karmaşası artırılmıştır. Sonuçlara göre reaksiyon süresi artmış olmasına karşın P3 latansında değişim gözlenmemiştir. Anatomik yönden bakıldığında intrahemisferik işlemler yerine interhemisferik transmisyona katılımcıyı zorlamış, bu interhemisferik bağlantının işlemi değiştirmedığı görülmüştür (29). Bu sonuçlara göre P3 latansı anatomik bir yol ile ilgili olmayıp kortikal alanlarda tepki seçim aşamasının açık göstergesidir. Sonuçlarımızla birlikte düşünüldüğünde T2DM'nin periferik ve merkezi etkilerini yalnızca sinir ileti biçiminde görmekten ziyade bir merkezi işlem değişimi olarak görmek sonuçları daha doğru açıklayacaktır.

Literatür incelendiğinde Simon etkisi ile oluşan yönelim etkisini açıklayan çeşitli modeller olmakla birlikte kabul gören kuramlar arasında; ikili yol modeli, yukarıdan aşağıya işleme modeli, sıralı etki modeli ve bağlam güncelleme modeli en çok kabul gören modellerdir (13). Simon etkisi ikili yol modeline göre iki alternatif tepkinin rekabet hâlinde olduğunu, yönelim uyarınının uyumlu uyarını hızlı biçimde aktive ederken, uyumsuz uyarın cevabında yavaşlatıcı etkinlik yarattığı ifade edilir (14). Yapılan çalışmalar Simon yönelim etkisinin uyumlu uyarınlardan sonra uyumsuz uyarının sunulması ile daha belirgin olduğunu göstermiştir (16, 17). Sıralı etki modeline göre; çelişkinin artışı yukarıdan aşağıya kontrol (top-down control) mekanizmasını aktive etmekte, bir anlamda çelişkiye adaptasyon gelişmektedir (31). Yukarıdan aşağı kontrol modelinde uygun yanıtın oluşumu için çelişki çözümü; temporal dinamiklerin baskılayıcı etkisiyle mümkün olur. Ridderinkhof, Kornblum ve ark. uyarın-cevap uyumunun çözümlenmesini, doğru olmayan yanıtın baskılanarak uygun yanıt gelişimi olarak ifade ederler (32, 33). Bu baskılama prefrontal alandan kalkan uyarının motor alanlarda iki ayrı yanıt seçiminde temporal bir çözümlenme yaratmasıyla mümkündür (13).

Bulgularımızda gözlenen, T2DM grubunda uyumlu uyarına göre uyumsuz uyarın sunumunda daha belirgin olan P3 genliğindeki düşüş ve latans artışı; yanıt seçiminde aktive edilmesi gereken ketlemenin yapılamayışı ve yanıt çelişkinin arttığı şeklinde yorumlandı. Elektrofizyolojik bulgu-

larımızı davranış bulgularımız destekledi; T2DM grubunda reaksiyon süresi kontrol grubuna göre arttı. Kontrol grubuna göre N1 genliğindeki düşüş, uyarının ayrımı için gerekli dikkatin sürdürülmesinde yaşanan performans kaybı olarak görüldü.

Bu çalışmada kognitif fonksiyonlar bakımından temporal bir analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sınırlılıkları arasında spasyal ölçüm metotları eşliğinde denetlendiğinde T2DM hasta grubunda kortikal beyin alanlarının algı/yanıt ilişkisine ait sürecin daha net anlaşılmasına olanak tanıyabilir. Bununla birlikte hastalık süresi, klinik etkilenim düzeyleri ile OİP bileşenleri arasında korelasyon aranabilir, daha büyük bir çalışma evreni bu soruya da cevap sağlayacaktır.

Bu çalışmada literatürde sıklıkla ifade edilen yönetici işlevler üzerine DM'nin bozucu etkileri Simon etkisi ile denetlendi. Sonuçlarımız T2DM'nin uyarın algılama sürecini etkilediğini, tepki rekabetinde bozulmaya neden olduğunu göstermiştir.

Teşekkür

Yok.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Sorumlu yazar; hipotez ve deney tasarımı oluşturulması, verilerin toplanması, değerlendirilmesi ve yazılmasını gerçekleştirmiştir. Yardımcı araştırmacı, katılımcıların bilgilendirilmesi ve verilerin toplanması aşamalarına katkı sağlamıştır.

Çıkar Çatışmaları

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı 2021/23 karar numarası ile onay almıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Toledo E, Corella D, Salas-Salvadó J, Cuenca-Royo A, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Alonso-Gómez Á, Tur JA, Tinahones FJ, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía P, Ros E, Granero R, Buil-Cosiales P, Barragán R, Bulló M, et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Sci Rep*. 2018;8(1):16128.
- Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: Longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004;490(1-3):169-175.
- Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):97-108.
- Monette MC, Baird A, Jackson DL. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2014;38(6):401-408.
- Brismar T, Maurex L, Cooray G, Juntti-Berggren L, Lindström P, Ekberg K, Adner N, Andersson S. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):1041-1051.
- Ryan CM, Williams TM, Orchard TJ, Finegold DN. Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992;41(1):107-113.
- Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(3):278-291.
- de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*. 2009;42(8):475-481.
- Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(3):365-376.
- Cooray GK, Maurex L, Brismar T. Cognitive impairment correlates to low auditory event-related potential amplitudes in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):942-950.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
- Simon JR. Reactions toward the source of stimulation. *J Exp Psychol*. 1969;81(1):174-176.
- Cespón J, Hommel B, Korsch M, Galashan D. The neurocognitive underpinnings of the Simon effect: An integrative review of current research. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020;20(6):1133-1172.
- Hommel B. Attention and spatial stimulus coding in the Simon task: A rejoinder to van der Lubbe and Abrahamse (2010). *Acta Psychol (Amst)*. 2011;136(2):265-268.
- Leuthold H. The Simon effect in cognitive electrophysiology: A short review. *Acta Psychol (Amst)*. 2011;136(2):203-211.
- Stürmer B, Leuthold H, Soetens E, Schröter H, Sommer W. Control over location-based response activation in the Simon task: behavioral and electrophysiological evidence. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 2002;28(6):1345-1363.
- Wühr P. Evidence for gating of direct response activation in the Simon task. *Psychon Bull Rev*. 2005;12(2):282-288.
- Helfrich RF, Knight RT. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:543-558.

19. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(10):2128-2148.
20. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 1965;150(3700):1187-1188.
21. Di Leo MA, Di Nardo W, Cercone S, Ciervo A, Lo Monaco M, Greco AV, Paludetti G, Ghirlanda G. Cochlear dysfunction in IDDM patients with subclinical peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 1997;20(5):824-828.
22. Arslan S, İskender Z. İşitsel Kortikal Cevaplar: Özellikler ve Klinik Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri.* 2015 01/01.
23. Ernst LH, Ehlis AC, Dresler T, Tupak SV, Weidner A, Fallgatter AJ. N1 and N2 ERPs reflect the regulation of automatic approach tendencies to positive stimuli. *Neurosci Res.* 2013;75(3):239-249.
24. van der Lubbe RH, Verleger R. Aging and the Simon task. *Psychophysiology.* 2002;39(1):100-110.
25. Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology.* 2008;45(1):152-170.
26. van Veen V, Carter CS. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav.* 2002;77(4-5):477-482.
27. Bartholow BD, Pearson MA, Dickter CL, Sher KJ, Fabiani M, Gratton G. Strategic control and medial frontal negativity: Beyond errors and response conflict. *Psychophysiology.* 2005;42(1):33-42.
28. Donchin E, Coles M. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci.* 1988(09/01);11:357-427.
29. Ragot R, Renault B. P300, as a function of S-R compatibility and motor programming. *Biol Psychol.* 1981;13:289-294.
30. Ragot R. Perceptual and motor space representation: An event-related potential study. *Psychophysiology.* 1984;21(2):159-170.
31. Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev.* 2001;108(3):624-652.
32. Ridderinkhof KR. Micro- and macro-adjustments of task set: Activation and suppression in conflict tasks. *Psychol Res.* 2002;66(4):312-323.
33. Kornblum S, Hasbroucq T, Osman A. Dimensional overlap: Cognitive basis for stimulus-response compatibility--a model and taxonomy. *Psychol Rev.* 1990;97(2):253-270.