

e-ISSN:



YKU BÜLTENİ

SLEEP BULLETIN

Yıl / Year: 2020 Mart / March Cilt / Volume: 1 Sayı: / Number:1

UYKU BÜLTENİ

Sleep Bulletin

Editör /Editor in Chief

Önder Öztürk
Mustafa Saygın

Yayın Türü
Yerel Süreli Yayın

Kapak-Dizgi / Cover-Design

Dilara Pala Öztürk

Yabancı Dil Danışmanı/ Advisory of Foreign Languae

Işın Kürkcüoğlu

İletişim / Contact

Rahime ASLANKOÇ

SDÜ Uyku Bülteni
Yayın Kurulu Sekreterliği
32260 ISPARTA
Nuran Doğan

Telefon : 0246 211 3606

Faks : 0 246 2112830

E-mail : uykumerkezi@sdu.edu.tr

Prof. Dr. Ahmet AKKAYA
Prof. Dr. ÜNAL ŞAHİN
Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Prof. Dr. Mustafa TÜZ
Prof. Dr. Vedat Ali YÜREKLİ
Prof. Dr. Süleyman Hakan TUNA
Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Faruk KILINÇ
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Çağdaş KUMBUL

Yazım Kuralları

Uyku Bülteni; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Uyku Bülteni; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi bir dergidir.

Uyku Bülteni Dergisi'nde; uyku bozuklukları ile ilgili klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

Uyku Bülteni Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

Uyku Bülteni Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mü-kemmellik ilkelerine uyar (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

- Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.
- Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.
- Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik ora-

nının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerekliğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, Uyku Bülteni Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

Uyku Bülteni Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Uyku Bülteni Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

Makalenin yayına hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almalıdır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

Ana belgenin yayına hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakıl-

malıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgu sunumları için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlanmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dik-kate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır. Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD'de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullanımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla **4000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla **2000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla **5000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)

- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar en fazla **1000 kelime** olmalı ve aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Şekillerin ve tabloların yayına hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

Information About Journal

Sleep Bulletin is a journal published quarterly in March, June, September and December.

Sleep Bulletin is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Sleep Bulletin publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Sleep Bulletin has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization. An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.
- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.
- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Sleep Bulletin, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Sleep Bulletin requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download : <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Sleep Bulletin reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at : <https://dergipark.org.tr/en/pub/uykubulteni>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author(s)'s name, title and institution, responder author's contact information, Name of the organization supporting the research)
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be

provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum **4000 words** and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum **2000 words** and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum **5000 words** and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should be maximum **1000 words** and should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

References

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)".

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

For journals;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8.

For books;

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

For book section;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy* (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

For website;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. *Computerworld UK*. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

For conference proceeding;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

For Thesis;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

Retraction or Reject

Manuscript Retraction: For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration. Manuscript Reject: The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

AFTER ACCEPTANCE

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

Efendim öncelikle çok mutluyum ve sevinçliyim. SDÜ Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıklarına uzman olarak aldığımız ve şu anda profesör olan kıymetli, çalışkan, fedakar öğretim üyemiz Prof. Dr. Önder Öztürk'ün Uyku Bülteni isimli dergiyi çıkarmasından çok müteessir oldum. Uyku Bülteni dergisi uzun uğraşlar ve titiz hazırlıklar, çalışmalar sonucu yayın hayatına kazandırılmıştır. Amacı uyku tıbbına bilimsel katkılarda bulunmaktır. Şahsen bu derginin ülkemize uyku tıbbında büyük katkılar sağlayacağına yürekten inanıyorum. Başta Prof. Dr. Önder Öztürk olmak üzere emeği geçen herkese en kalbi şükranlarımı sunarım. Saygı ve sevgilerimle

Prof. Dr. Ahmet Akkaya

SDÜ Tıp Fak. Göğüs Hast. AD Başk. ISPARTA

Editörden,

Uyku geçmiş zamanlardan beri insanların merakını çekmiştir. Neden uyuduğumuz, uykuda tam olarak neler olduğu, uyku ile uyanıklık arasındaki farkın ne olduğu sorularına cevap aramış, cevap bulamadığımızda “Nyx, Hipnoz, Thanatos, Morpheus, Phobetor, Phantasos” adını verdiği tanrılardan medet ummuştur. Uykunun ne olduğunu keşfetmek için girişilen çabaların tam olarak hangi tarihe, kime ya da hangi olaya dayandığı kesin olarak bilinmemektedir. Eski çağlardan başlayarak, 17. yüzyıla kadar geçen dönemde uykunun farklı kültür ve dönemlerde benzer şekillerde algılandığı fark edilmektedir.

Geleneksel Çin tıbbına göre uyku, vücutta ying ve yang dengesini sağladığı; ying azaldığı ve yang çoğaldığı zaman insan uyanıklık durumuna geçtiği, özellikle de geceleri ying çoğaldığı ve yang azaldığı zaman uyku döneminin başladığı anlatılmaktadır. Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi birçok düşünür uykunun fizyolojik temellerini atmak için çalışmıştır. 1834'te İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından yayınlanan “The Philosophy of Sleep” isimli kitapta; “ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem” olarak tanımlanan uyku, uzun süre bu görüşe dayanılarak pasif bir süreç olarak değerlendirilmiştir. 17.yüzyılda yaşamış Thomas Willis “Cerebri anatome” adlı eserinde ilk kez huzursuz bacak sendromundan bahsetmiş. 18. yüzyılda kronobiyoloji alanının geliştirilmesi ile sirkadiyen ritim hakkındaki bilgimiz artmıştır. Çevresel kronobiyoloji ile uyku arasındaki ilişki, belirli beyin dalgalarının, belirli biyolojik ritimlere ait olmasıdır. Bu ait olma durumu, ancak 20. yüzyıla gelindiğinde Hans Berger tarafından aydınlatılabilmektedir. 1929 yılına gelindiğinde, Alman bir psikiyatrist olan Hans Berger, kafatası derisinin üstüne yerleştirdiği elektrotlarla, oğlunun beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmiş ve bu sayede, uyku ve uyanıklık durumlarındaki beyin dalgalarının birbirinden farklı olduğu keşfedilmiştir. 1937 yılında, ilk olarak Alfred Lee Loomis isimli araştırmacı, EEG’de uykunun 5 farklı aşaması olduğunu tanımlamış; bu tanımlama günümüzde NREM (non-REM dönemi)

olarak adlandırılmaktadır. 1952 yılında Nathaniel Kleitman ve öğrencisi Eugene Aserinsky uykudaki REM dönemini tanımlamışlar. 1959 yılında Dement ve Kleitman ilk kez 33 denekte 126 tane spontan gece uykusunu kaydederek, uykunun 90-120 dakikalık sıklulardan oluştuğunu evre 1 ile başlayıp REM uykusu ile sonlandığını göstermişler. 1963 yılında Richard Wurtman ve ekibi ise sirkadiyen ritmi belirleyen ve normal bir insanda yaklaşık olarak saat 23:00 ile 05:00 arası salgılanan bir hormon olan melatoninin epifiz bezinde ışığa duyarlı bir şekilde sentezlendiğini bulmuşlar.

1836'da Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımladığı uyku apne sendromu, bilimsel anlamda ilk kez 1956'da Burwell ve arkadaşları tarafından tanımlanmış. 1966 yılında ise, birbirinden habersiz olarak Fransa'da Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya'da ise Jung ve Kuhlo uyku apne sendromunu araştırmışlar. 1967'de ilk olarak Gastaut ve Lugaressi Bologna'da klinik uyku tıbbı toplantısını düzenleyerek, apne, insomni, narkolepsi ve parasomni konuları gündeme gelmeye başlamıştır. Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır. 1974 yılında Jerome Holland ilk kez tüm bir gece süren uyku kaydını alarak yaptıkları çalışmalarını “polysomnografi olarak isimlendirdi. 1975 yılında polisomnografi ilk kez sigorta kurumları tarafından ödenmeye başlamıştır. Aynı yıl uyku ile ilgili ilk dernek olan “Assosication of Sleep Disorder Center (ASDC)” kurulmuştur. Sleep dergisi yayın hayatına başlamıştır. 1979'ta ASDC ve APSS (Assosication for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışma ile ilk kez uyku bozuklukları sınıflaması yapılmıştır.

1980'li yıllarda uyku ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bilgiler uyku ile ilgili ilk ders kitabı olan “Principles and Practie of Sleep Medicine” adlı kitapta yayınlandı. Teknolojideki gelişmeyle birlikte

uyku ile ilgili çalışmaların artmış ve günümüzde uyku bozuklukları ile ilgili 85 farklı hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların tedavileri ile ilgili tıbbi yöntemler ve cihazlar geliştirilmiştir.

1960 yıllarında Avrupa'daki uyku çalışmalarına Prof. Dr. Esat Eşkazan Lyon'da, Prof. Dr. Ayhan Arguner de Montpellier'de katılan ilk Türk bilim insanları olmuştur. Ancak ülkemiz için en değerli isimlerden biri ABD'deki en önemli 5 merkezden birinin direktörü olan Prof. Dr. İsmet Karacan'dır. Prof. Dr. İsmet Karacan'ın yanında eğitim gören Prof. Dr. Erbil Gözü-kırmızı 1985 yılında Prof. Dr. Hayrünnisa Denктаş'ın desteği ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde ve Prof. Dr. Hamdullah Aydın ise GATA'da ülkemizdeki ilk uyku merkezlerini açmışlardır. Uykuda solunum bozukluklarının önemli bir yer tutması nedeniyle Göğüs Hastalıkları uzmanları uyku çalışmaları ile ilgilenmeye başlamış. İlk laboratuvar 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Prof. Dr. Oğuz Köktürk ve SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Doç. Dr. Sadık Ardıç tarafından kurulmuştur. Bunları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve diğerleri izlemiştir. Süleyman Demirel Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uyku çalışmaları ilk olarak poligrafi çalışmaları ile Prof. Dr. Ahmet Akkaya tarafından başlatılmış. 2005 yılından sonra kurulan uyku laboratuvarı ile uyku çalışmaları ivme kazanmıştır.

Uyku biliminin (???) ülkemizde hızlıca gelişmesi sonucunda ilk mesleki dernek olan Türk Uyku Tıbbı Derneği kuruldu. Türk Uyku Tıbbı Derneği'nin ilk çekirdeği Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Uyku Araştırmaları Derneği adıyla oluşturulmuş. 1997 yılında Bakanlar Kurulu kararı ile Türk Uyku Araştırmaları Derneği adını almıştır. Bundan sonraki dönemde, Türk Uyku Araştırmaları Derneği, bu tıp dalının ülkemizdeki en önemli ve katılımlı meslek ve bilimsel örgütü haline almış. 2007 yılında Türk Uyku Tıbbı Derneği olarak adı değiştirilmiştir. Göğüs hastalıkları ve psikiyatri, nöroloji, KBB ve diş hekimliğine kadar

multidisipliner birlikteliğin en yoğun yaşandığı, ülkemizde de bir bilim, hatta anabilim olmayı hak etmiş uyku biliminin ülkemizde hızlıca ilerlemesi sonucu 10 Haziran 2006 yılında UYKUDER'in kurulmasına sebep olmuştur.

Bu bağlamda; ülkemizde uyku biliminin gelişmesine katkı sağlayan tüm bilim insanlarına minnettarız. Bizim uyku bilimi ile ilgilenmemizi sağlayan ve bu yolda ilerlememizi teşvik eden Prof. Dr. Ahmet AKKAYA hocamıza da ayrıca teşekkür etmek istiyoruz. Onların atmış olduğu tohumlarla uyku bilimi ülkemizde gelişmeye devam etmekte, birçok uyku teknisyeni ve uzmanı yetişmektedir.

Ülkemizde uyku ile ilgili çalışmalarda bulunan tüm bilim insanlarına katkı sağlayacağını düşündüğümüz "Uyku Bülteni" dergimiz deneysel ve klinik alanda özgün çalışmaların, olguların ve denemelerin yer alacağı hakemli bilimsel bir dergi olarak yayın hayatına başlamıştır. Sizlerin katkıları ile ülkemizde uyku biliminin gelişmesine katkı sağlayacağına inanmaktayız.

Hayırlı olsun.....

Prof. Dr. Önder Öztürk
Doç. Dr. Mustafa Saygın

* Gökçay B, Arda B. Tıp Tarihi Açısından Uyku ve Uyku Araştırmaları. Lokman Hekim Journal, 2013;3(1):70-78 ve Karadağ M, Ursavaş A. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları. Akciğer Arşivi 2007; 8: 62-4 kaynaklarından yararlanılmıştır.

Araştırma	Sıçanlarda Deneysel Uyku Yoksunluğunun Kardiyovasküler Sisteme Etkilerinin Araştırılması Mustafa Saygın, Mehmet Fehmi Özgüner, Önder Öztürk, Duygu Kumbul Doğuç, İlter İlhan, İ. Aydın Candan.	8
	Fonksiyonel Lateralite ve Obstrüktif Uyku Apnesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması Mustafa Saygın, Önder Öztürk, Uluğbey Hayri, Mehmet Fehmi Özgüner, Ahmet Akkaya	16
Derleme	Uykunun Mikro Yapısı ve Mimarisi Mustafa Saygın, Mehmet Fehmi Özgüner	26
Editöre Mektup	Revaskülarize Koroner Arter Hastalık Kohortunda Obstrüktif Uyku Apnesi Oluşumu ve Belirleyicileri Mustafa Saygın	37



Sıçanlarda deneysel uyku yoksunluğunun kardiyovasküler sisteme etkilerinin araştırılması

Investigations of the effects of sleep deprivation on the cardiovascular system in rats

Mustafa Saygın¹, Mehmet Fehmi Özgüner¹, Önder Öztürk², Duygu Kumbul Doğuç³, İter İlhan³, İ. Aydın Candan⁴.

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Isparta.

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Isparta.

³ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Isparta.

⁴ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Isparta.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, deneysel olarak uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda, uyku yoksunluğunun kardiyovasküler sisteme olan etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metod: Sıçanlar randomize olarak kontrol ve uyku yoksunluğu olarak 2 gruba ayrıldı. Grup A: kontrol grubu; deney süresince yem ve suya serbest ulaşmaları sağlanarak kafeslerinde fizyolojik uykuyu uyumalarına izin verildi. Grup B: uyku yoksunluğu grubu; normal kafes içerisinde su ve yeme her zaman ulaşmalarına izin verilirken, özel bir düzenek ile 15 dakikada bir 5 dakika süresince uyarın verilir, günde 8 saat uyanık bırakıldılar. Yedi gün boyunca uyku yoksunluğu oluşturuldu. Hayvanların günlük ağırlık tartımları yapıldı ve istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Deney sonunda hayvanlar kurban edilerek, tam kan sayımı, kalp dokusundan histopatolojik inceleme ve malondialdehid (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) düzeylerine bakıldı. İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 17.0 programında, grupların homojenliğine Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Homojen dağılım gösteren gruplar, tekrarlı ölçümler, Ki-kare, bağımsız t testi ve Mann Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Katalaz, GPx, SOD ve MDA trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (OTH), değerleri açısından her iki grup arasında farklılık yoktur ($p>0.05$). Histopatolojik incelemede; her iki grup arasında miyokardit ($p<0.012$) ve miyokardiyal liflerde dejenerasyon ($p<0.028$) özelliği bakımından fark saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Bu bulgular çerçevesinde, uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda oksidatif stres artmakta, bağışıklık sistemi etkilenmekte ve kardiyovasküler sistemde enflamasyona dair bulgular oluşmaktadır. Bu bağlamda, uyku yoksunluğunun uzun dönemde kardiyovasküler riskleri artırabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Uyku yoksunluğu, oksidatif stres, OTH, kardiyovasküler hastalıklar.

Abstract

Objective: In this study, the effects of sleep deprivation on the cardiovascular system were investigated in experimentally sleep deprivation rats. Material and method: The rats were randomly divided into 2 groups as control and sleep deprivation. Group A: control group; ensuring free access to food and water and physiological sleep were allowed to sleep in cages throughout the experiment. Group B: sleep deprivation group; was always permitted to reach food and water in a cage normally whether 8 hours per day were being awake through stimulus for 5 minutes with an interval of 15 minutes by a special arrangement. Sleep deprivation was generated throughout seven days. The daily weight of the animals was weighted and there was no statistical difference between groups ($p>0.05$). At the end of the experiment the animals were sacrificed, complete blood counts and histopathological examination of cardiac tissue, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase levels were measured. Statistical evaluations were performed by the SPSS 17.0 program and homogeneity of the groups was analyzed with the Kolmogorov-Smirnov test. Groups which showed homogeneous distribution were evaluated by repeated measures, chi-square, independent t-test, and Mann-Whitney U tests.

Results: There were no significant differences between the two groups ($p>0.05$) in terms of Catalase, GPx, SOD and MDA platelet count and mean platelet volume (MPV) values. In histopathological examination, the difference was detected in terms of the property of myocarditis ($p<0.012$) and degeneration ($p<0.028$) in myocardial fibers between the two groups.

Discussion: Within the framework of these findings, sleep deprivation increased oxidative stress, alterations in the immune system and inflammation in the cardiovascular system. In this context, we predict that the long term sleep deprivation may increase cardiovascular risks.

Keywords: Sleep deprivation, oxidative stress, MPV, cardiovascular diseases.

Clinical Investigation	Investigations of The Effects of Sleep Deprivation on The Cardiovascular System in Rats	8
	Mustafa Saygın, Mehmet Fehmi Özgüner, Önder Öztürk, Duygu Kumbul Doğuç, İter İlhan, İ. Aydın Candan.	
Review	Investigations of Relationship Between Functional Laterality and OSA	16
	Mustafa Saygın, Önder Öztürk, Uluğbey Hayri, Mehmet Fehmi Özgüner, Ahmet Akkaya	
Letter to Editor	Micro-Structure and Architecture of Sleep	26
	Mustafa Saygın, Mehmet Fehmi Özgüner	
Letter to Editor	Occurrence and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in a Revascularized Coronary Artery Disease Cohort	37
	Mustafa Saygın	

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 36 05

E mail: fizyolog@gmail.com

Fax: +90 246 2371165



Giriş

Uyku; serebral aktivitenin minimum düzeylerde olduğu, tersine çevrilebilir bir tepkisizlik halidir ve herhangi bir uyarana sona erebilen geçici bir şuur kapallığıdır (1). Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association-ASDA) tarafından Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders-I-CSD) ismi ile 1991 yılında yayınlanmıştır. 2014 yılında yeniden sınıflama yapılmıştır. Uyku yoksunluğu uykunun sirkadiyen ritm bozuklukları sınıflandırması içinde ele alınmaktadır. Uyku yoksunluğunda; total, parsiyel ya da selektif olmasına göre farklı etkiler ortaya çıkmaktadır. Uyku yoksunluğunun en belirgin etkisi, uykululuk halidir. Bu durum, MSLT (multiple sleep latency test) testi ile EEG değişikliklerinin kaydı veya sadece kişinin fizyolojik durumundan anlaşılabilir. Uyku yoksunluğunun etkileri davranışsal ve fizyolojik olarak ele alınabilir (2). Uykusuzluk süresince görülen değişiklikler; nörolojik (EEG bulguları dahil), otonomik ve biyokimyasal değişiklikler olarak sınıflandırılabilir. Uykusuz bir kişiyi görsel olarak tanımlamak kolay olmasına rağmen, ölçülebilir nörolojik değişiklikler nispeten az düzeydedir ve çabuk geri döner. Uyanıklık EEG'sindeki delta ve teta aktiviteleri de % 17 ve % 12'den sırasıyla % 38 ve % 26'ya yükselmiş, beta aktivitesinde ise bir değişiklik bulunamamıştır (3).

Çeşitli çalışmalarda uyku yoksunluğu sırasında vücut ısısında 0.3 ile 0.4°C lik küçük düşüşler bulunmuştur (4). Bunun yanında uyku kaybının hipoksi ve hiperkapniye yanıtta % 20' lik bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (5-7). Bu değişiklikler gelişen bir sistem iflasının erken bulguları olmaktan çok, geçici bir ayar noktası değişikliği olarak yorumlanabilir.

Total uyku zamanında, uyku dönemlerine spesifik olmayan azalmalara, parsiyel uyku yoksunluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu tip uykusuzluk, gerçek hayatta en sık karşılaşılan uykusuzluk şeklidir. Kısa ve uzun süreli olmak üzere iki şekilde incelenmektedir. Bu çalışmada "Kısa-Dönem" parsiyel uyku yoksunluğu modeli oluşturularak kalp üzerine etkisi araştırılmış-

tır.

Materyal ve Metod

Sıçanlar randomize olarak kontrol ve uyku yoksunluğu olarak (n=12) 2 gruba ayrıldı.

Grup A: Kontrol grubu; deney süresince yem ve suya serbest ulaşmaları sağlanarak kafeslerinde fizyolojik uykuyu uyumalarına izin verildi.

Grup B: Uyku yoksunluğu (UY) grubundaki hayvanlar normal kafes içerisinde tutulmuş, su ve yeme her zaman ulaşmalarına izin verilmiştir. Normal aydınlık-karanlık siklusunda totalde 12 saat uyuyan bu sıçanlara normal uykularından %75 daha az uyumaları sağlanmıştır (8). Yani total fizyolojik uykuları 12 saat olan bu sıçanlara 8 saat uyanık 4 saat uyku uyumalarına izin verilmiştir. Uykuya dalma süresi (Sleep onset latans) 20.3 dakika olarak belirtilen (9), sıçanlarda uyku yoksunluğunu oluşturabilmek için gece 00:00'dan itibaren 15 dakikada bir 5 dakika uyarın verilerek sıçanların uyumaları engellenmiştir. Uyku yoksunluğu 7 gün boyunca yapılmıştır. 7 günün sonunda % 10'luk ketamin (Alfamin, Alfasan IBV) - % 2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV) anestezisi altında sıçanlar sakrifiye edilerek kalp dokuları alınmıştır.

Biyokimyasal Analizler

Hayvanların günlük ağırlık tartımları yapıldı. Kalp dokuları; 50 mM fosfat tamponu (pH 7.4) ile dolu ependorf tüplere alınarak, tartılmıştır ve fosfat tamponu ile 9 kat sulandırılarak homojenize edildi. Homojenizasyon doku parçalama (Janke & Kunkel Ultraturax T-25, Almanya) ve sonikasyon işlemi (UW-2070 Bandelin Electronic, Almanya) yapılmıştır. Homojenizatlar, +4 C'de, 10000 g'de, 10 dk. santrifüj (Eppendorf 5415-R, Almanya) edilmiş ve süpernatantlarından Bardford yöntemi ile protein tayini yapıldı (10). Süpernatantlar alınıp, enzim aktivitelerinin ölçümüne kadar -80 OC'de saklandı.

Malon Dialdehit (MDA) Ölçümü

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehid (MDA) ölçümü için Draper ve Hadley'in çift ısıtma yöntemine göre yapıldı (11). Metodun prensibi



TCA ile çöktürme işleminden sonra MDA-TBA (Tio-barbitürik asit) kompleksinin 532 nm'de (Shimadzu UV-1601, Almanya) verdiği absorpsiyon ölçülmesi ile konsantrasyon hesaplanarak bulunur. Sonuçlar nmol/gr. protein olarak verildi.

Katalaz (KAT) Ölçümü

KAT enzim aktivitesi Aebi yöntemine göre çalışıldı. Yöntem, hidrojen peroksidin (H₂O₂) katalaz varlığında su ve moleküler oksijene dönüşmesi sırasında harcanan H₂O₂'in absorpsiyonunun 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır (12). Karaciğer dokusuna ait KAT aktivite değerleri, U/mg protein olarak verildi.

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Ölçümü

GSH-Px enzim aktivitesi, Olympus AU 2700 (Japonya) marka otoanalizöre applike, Randox marka ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Yöntem, kümen hidroperoksit varlığında GSH-Px'in glutasyonun oksidasyonunu katalizlemesi sonucunda okside olan glutasyonun tekrar redükte forma dönüşmesi için harcanan NADPH'nin absorpsiyonunun 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır (13). Kalp dokusuna ait GSH-Px aktivite değerleri, U/mg protein cinsinden ifade edildi.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçümü

SOD enzim aktivitesi, Olympus AU 2700 (Japonya) marka otoanalizöre applike, Randox marka ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Yöntemin prensibi, ksantin oksidazın katalizlediği reaksiyon sonucunda ksantinden ürik asit ve süperoksit radikali oluşumuna ve bunu takiben oluşan süperoksit radikalinin de kırmızı renkli formazon bileşiği oluşturmak üzere INT (2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5 phenil tetrazolium chloride ile reaksiyona girmesine dayanır. SOD aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (14). Karaciğer dokusuna ait SOD aktivite değerleri, U/mg protein şeklinde ifade edildi.

Histopatolojik Çalışmalar

Kalp doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda fiske edildi. Dokulara rutin ışık mikros-

kobik teknikler uygulandı. Parafin bloklara gömülen dokular 3-5 mikrometre kalınlığında kesilerek hematoxilen eozinle boyandı. Elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek fotoğraflandı. Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının (15) yapmış olduğu skorlamaya göre değerlendirilmiştir (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

Tüm gruplara ait, histopatolojik değerlendirmeler ve MDA, SOD, KAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinin istatistiksel analizi için SPSS Ver 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Amerika) programı kullanıldı. Grupların homojenliğine Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Homojen dağılım gösteren gruplar, tekrarlı ölçümler, Ki-kare, bağımsız t testi ve Mann Whitney U testleri ile değerlendirilmiştir. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

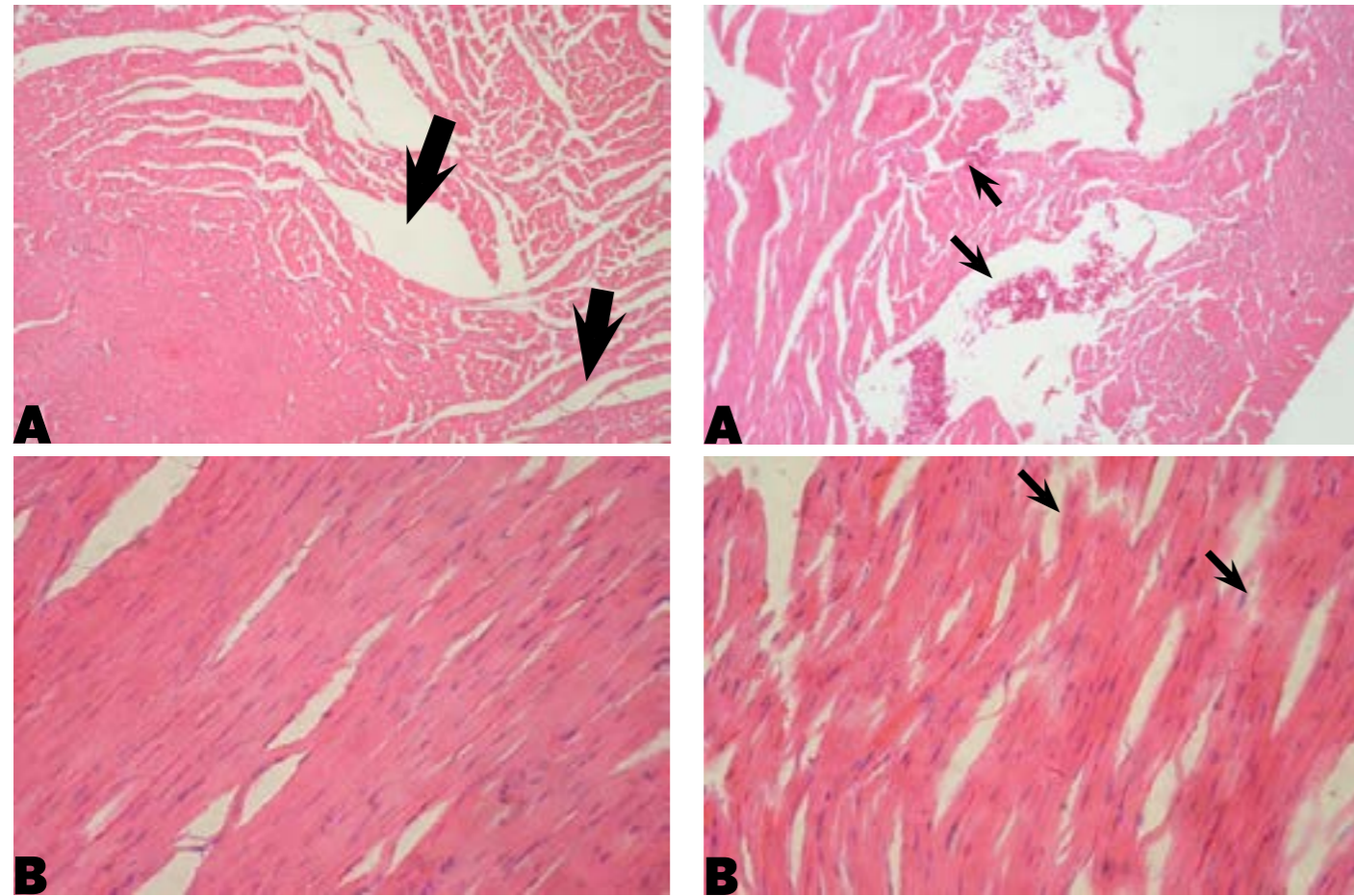
Histolojik Bulgular

Kalp dokuları histopatolojik olarak incelendi. İncelemeler sonucunda kontrol grubu ile UY grubu arasında bazı histopatolojik farklılıklar gözlenmiştir. Her iki grupta da vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonuna rastlandı. Ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Kontrol grubu ile UY grubu arasında myofibrillerde dejenerasyon ve myokardit gözlemleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi (p<0.05).



Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarında gözlenen yapısal değişiklikler ve p değerleri.

Deney grupları	Grup A (Kontrol) n=12				Grup B (Uyku yoksunluğu) n=12				Ki-Kare Testi P değerleri
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
Parametreler/skor									
Polimiyozit	12	-	-	-	8	4	-	-	p>0.05
Myokardit	12	-	-	-	7	5	-	-	p=0.012
Myokardiyal septada inflamasyon ve hücre infiltrasyonu	8	4	-	-	5	5	2	-	p>0.05
Myokardiyal liflerde dejenerasyon	10	2	-	-	5	7	-	-	p=0.028
Konjesyon	2	7	3	-	3	4	5	-	p>0.05



Resim 2: SF grubuna ait kalp dokusu. Kontrol grubuyla kıyaslandığında myofiberlerde dejenerasyon ve myokardit bulgularına rastlandı. (H-E) (A:10X) (B:40X) (Beyaz oklar myofiberlerde dejenerasyonu, mavi oklar ise myokardit, damarlarda proliferasyon, konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonunu gösteriyor)



Biyokimyasal bulgular

Katalaz, GPx, SOD ve MDA, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (OTH) değerleri açısından her

şeklinde (16). Uykuda özellikle uridin ve glutatyon yoluyla beyinde oksidatif detoksifikasyon olduğu ileri sürülmüş ve bu detoksifikasyon GABAerjik ve Glutamaterjik transmisyon ile ilişkilendirilmiştir (17).

Tablo 2. Tüm Grupların Kalp Dokusuna ait Antioksidan Enzim Aktivite Değerleri

Gruplar	MDA Düzeyi (µmol/mg prt)	KAT Aktivitesi (U/mg prt)	GSH-PX Aktivitesi (U/mL prt)	SOD Aktivitesi (U/mg prt)
Grup A (n=12)	0,68±0,12	19,42±24,13	44644,18±16832,53	380,14±76,81
Grup B (n=12)	0,67± 0,11	6,74±5,22	39318,10±15378,79	478,74±227,45

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Tablo 3. Tüm Grupların PLT, OTH ve Ağırlık Değerleri

Gruplar	PLT değerleri (10 ³ /mm ³)	OTH değerleri (µm ³)	Ağırlıklar (gr)
Grup A (n=12)	867,66±135,41	4,99±0,43	Deney başlangıcı: 303,91 ±33,79 Deney Sonu: 316,75±37,26
Grup B (n=12)	912,91±254,89	5,02±0,46	Deney başlangıcı: 313,83 ±32,98 Deney Sonu: 319,75 ±38,65

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

iki grup arasında farklılık yoktu (p>0.05).

Tartışma ve Sonuç

Uyanıklık ile uyku ritmi ve dönemlerinin sistemler üzerine etkileri genel olarak insanlar üzerinde çalışılmıştır. Deneysel olarak oluşturulan uyku yoksunluğu modeli ve kalp üzerindeki etkisi ilk olarak bu çalışmada incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre uyku yoksunluğu kalp dokusu üzerinde oksidatif strese neden olmaktadır.

Çalışmamızda oksidan strese dair bulguları değerlendirdiğimizde; gruplar arasında CAT, GSH-Px, SOD ve MDA açısından her iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Fakat MDA değerleri uyku yoksunluğu grubunda kontrole yakın bir değerde çıkmıştır. Bu anlamda sürenin uzaması durumunda oksidan stresin artacağı sonucuna varılabilir. Bu konuda ileri sürülen ilk hipotezlerden biri uyanıklıkta beyinde serbest radikallerin biriktiği, bunun uyku sırasında temizlendiği

Uyku deprivasyonunun oksidan-antioksidan sistemle ilişkisi deney hayvanlarında araştırılmıştır (18-20). Uyku deprivasyonunun insanda oksidatif hasara yol açtığı ve uykunun oksidatif strese karşı koruyucu rol oynadığı bilinmektedir (21). Oksidatif stres kanser, ateroskleroz, diyabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojik tablonun patogeneğinde olduğu gibi biyolojik yaşlanmanın mekanizmasında da rol almaktadır. Oksidatif stres oksidan üretimi ile antioksidan korunma arasındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu dengesiz oksidan üretimi artışına ve/veya antioksidan korunmadaki azalmaya bağlı olabilir. Hüresel düzeyde ise bu imbalans protein, lipid ve nükleik asitlerin oksidatif modifikasyonu nedeniyle yapısal hasarla sonuçlanabilir (22). Temel hüresel oksidanlar reaktif oksijen türlerini (ROT, O₂ ve H₂O₂ gibi) ve reaktif nitrojen türlerini (RNT; NO gibi) içerir. Her ne kadar ROT'lar büyük oranda elektron transport zincirinin bir ara ürünü ise de, NADPH oksidazlar ve nitrik oksit sentazlar gibi mi-



tokondri dışı kaynaklar yoluyla da üretilebilir (23). Uyanıklıkta beyinde oksidan etkinlikte artış olduğu oksidanların uyku sırasında temizlendiği teorik olarak ileri sürülmüş (24), fakat insanlarda yapılan uyku ve uyanıklıkta beyin metabolizmasındaki değişimleri gösteren çalışmalar (25-27) ve hayvanlarda yapılan beyin ve perifer dokuların uyku ve uyanıklıktaki oksidan antioksidan durumunu inceleyen çalışmalar (18-20, 28) çelişkili sonuçlar vermiştir. Beyinde ve/veya perifer dokularda spontan uyanıklıkta, uyku deprivasyonunda uykunun NREM ve REM dönemlerinde oksidan ve antioksidan sistemin ne durumda olduğu ile ilişkili hayvanlarda birçok çalışma yapılmıştır. Sıçanlarda yapılan daha detaylı bir çalışmada ise ne kısa süreli ne de uzun süreli uyku deprivasyonunun beyinde ya da perifer dokularda oksidatif strese neden olmadığı gösterilmiştir. Uzun süreli uyku deprivasyonunda beyin metabolizmasındaki nisbi azalma ve noradrenerjik sistem etkinliğindeki değişikliklerin oksidatif ürünlerin potansiyel artışına karşı koruyucu rol oynayacakları da ileri sürülmüştür (29).

Kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak değerlendirdiğimiz trombosit sayısı ve OTH değerleri açısından anlamlı bir fark yoktur. Fakat PLT ve OTH için uyku yoksunluğu grubunda artış vardır. Platelet aktivasyonunun artışı ve agregasyonu kardiyovasküler komplikasyonlarla yakın ilişkilidir (30). OTH değerinin ağır tıkaçıcı uyku apnesi vakalarında arttığı gösterilmiştir (31). Uyku yoksunluğunda da kronik dönemde NREM Evre-III uykuda kan basıncı %10-20, kalp hızı % 5-10 oranında fizyolojik olarak düşmekte (32), fakat REM döneminde de % 5 daha fazla kan basıncı gözlemlenmektedir. Bu durumda miyokard infarktüsü, unstable angina, ventriküler taşıartimiler, pulmoner emboli, iskemik ve hemorajik serebrovasküler olaylar, ani ölüm, trombosit agregasyonu, plak rüptürü ve koroner spazminın tetiklendiği REM döneminde gerçekleşen olayları başlatıyor olabileceği düşünülmektedir (33-37). Bu sıklusların fizyolojik olmaktan çıkıp, kısalması ve kronik hale gelerek devam etmesi bu durumları tetikliyor olabilir. Bu an-

lamda kalp dokusunda histopatolojik olarak anlamlı saptanan myofibrillerde dejenerasyon ve myokardit bulguları, kronik hale gelen uyku yoksunluğu durumlarında gelişebilecek muhtemel patolojiler için bir yol göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, kalp dokusundaki enflamasyonun değerlendirilmemesi, aynı şekilde kandan da oksidatif stres ve enflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmemesi ve bunun yanında da oluşan stresi kortizol ile göstermemek çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Sonuç olarak; günümüz toplumunda en sık yaşadığımız uyku bozukluklarından biri olan parsiyel uyku yoksunluğunun sonuçlarına kısmen de olsa ışık tutmaktadır. Uzun dönemde gerekli önlem alınmadığı takdirde olası kardiyovasküler komplikasyonları günümüz toplumunda çok görülecek gibi durmaktadır.

Kaynaklar

1. Guyton AC, Hall JE. 2013. Tıbbi Fizyoloji çev. ed. Berrak Ç. Yegen, Zeynep Solakoğlu, İnci Alican. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti. s. 721-727.
2. Angus RG, Heslegrave RJ, Myles WS. Effect of prolonged sleep deprivation with and without chronic physical exercise, on mood and performance. *Psychophysiology* 1985; 22(3): 276-282.
3. Hung CS, Sarasso S, Ferrarelli F, Riedner B, Ghilardi MF, Cirelli C, Tononi G. Local experience-dependent changes in the wake EEG after prolonged wakefulness. *Sleep*. 2013 Jan 1;36(1):59-72. doi: 10.5665/sleep.2302.
4. Johnson LC, Naitoh P, Moses JM, Lubin A. Interaction of REM deprivation and stage 4 deprivation with total sleep loss: experiment 2. *Psychophysiology*, 1974; 11(2): 147-159.
5. Copper KR and Philips BA. Effect of short term sleep loss on breathing. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53(4): 855-858.
6. Schiffman PL, Trontel MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO2 but not load compensation. *Chest* 1983; 84(6): 695-668.
7. White DP, Douglas NJ, Pickett CK. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128(6): 984-986.
8. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer



FE, Malhotra A et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003; 163(2): 205-209.

9. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain I M, Crowley K E, Kim Y, Trinder J. Changes in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults. *J Appl Physiol* 2005; 98(2): 468-476.

10. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal biochem.* 1976;72:248-254.

11. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-431.

12. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-26.

13. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967; 70: 158-69.

14. Woolliams JA, Wiener G, Anderson PH, McMurray CH. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood various breed crosses of sheep. *Res Vet Sci.* 1983; 34: 69-77.

15. Abdel-Wahhab MA, Nada SA, Arbid MS. Ochratoxicosis: Prevention of Developmental Toxicity by L-Methionine in Rats. *J Applied Toxicol.* 1999; 19: 7-12

16. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses* 1994; 43(4): 231-233.

17. Inoue S, Honda K, Komoda Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav Brain Res* 1995; 69(1-2): 91-96.

18. D'Almeida V, Lobo LL, Hipólido DC, de Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. *Neuroreport* 1998; 9(12): 2853-2856.

19. D'Almeida V, Hipólido DC, Lobo LL, de Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Melatonin treatment does not prevent decreases in brain glutathione levels induced by sleep deprivation. *Eur J Pharmacol* 2000; 390(3): 299-302.

20. Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep

deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport* 2002; 13(11): 1387-1390.

21. Atrooz F, Salim S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;119:309-336.

22. Poon HF, Calabrese V, Scapagnini G, Butterfield DA. Free radicals and brain aging. *Clin Geriatr Med* 2004; 20(2): 329-359.

23. Halliwell B, Gutteridge JM. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radical Biol Med* 1995; 18(1): 125-126.

24. Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* 1991; 71(3): 1112-1118

25. Bettendorff L, Sallanon-Moulin M, Touret M, Wins P, Margineanu I, Schoffeniels E. Paradoxical sleep deprivation increases the content of glutamate and glutamine in rat cerebral cortex. *Sleep* 1996; 19:65-71

26. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000; 9(3): 207-231.

27. Maquet P. Current status of brain imaging in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2005; 9(3): 155-156.

28. D'Almeida V, Hipólido DC, Azzalis LA, Lobo LL, Junqueira VB, Tufik S. Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats. *Neurosci Lett* 1997; 235(1-2): 25-28.

29. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep* 2004; 27(1): 27-35.

30. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: Is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9:177-190

31. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, Akkaya A. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70(7):497-502.

32. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L,



Fagard R. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. Hypertension. 1997; 29(1 Pt 1): 30-39.

33. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med. 1993; 328(5):303-7.

34. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. Cardiovasc Res. 1996; 31(2):181-211. Review.

35. Chasen C, Muller JE. Cardiovascular triggers and morning events. Blood Press Monit. 1998; 3(1):35-42.

36. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Schactman M, Thompson B, Theroux P, Gibson RS, Feldman T, Kleiman NS, Tofler GH, Muller JE, Chaitman BR, Braunwald E. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB). Am J Cardiol. 1997; 79(3):253-8.

37. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am J Cardiol. 1997 Jun 1;79(11):1512-6. Erratum in: Am J Cardiol 1998; 15;81(2):260



Fonksiyonel Lateralite ve Obstrüktif Uyku Apnesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigations of relationship between functional laterality and OSA

Mustafa Saygın¹, Önder Öztürk², Uluğbey Hayri³, Mehmet Fehmi Özgüner¹, Ahmet Akkaya²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, ABD, Isparta

³Tekirdağ Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ.

Öz

Amaç: Bu çalışmada OUAS (obstrüktif uyku apne sendromu) tanısı konulan hastaların fonksiyonel lateralite düzeyleri ile hastalığın şiddeti ve uyku parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Materyal Metod: Çalışmaya tek gece PSG (polisomnografi) yapılan ve OUAS tanısı konulan 88 hasta dahil edilmiştir. Hastalar Geschwind skoruna göre gruplandırılarak, PSG verileri ile lateralite arasındaki farklılıklar Kruskal Wallis, Mann Whitney U, Pearson Korelasyon ve Ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları 50,74±11,77 olan 69 erkek (%78,4), 19 kadın (%21,6) çalışmaya alındı. Hastaların 42'si (%47,7) aşırı sağ elini kullanan, 11'i (%12,5) yalnızca sağ elini kullanan, 2'si (%2,3) sol elini kullanan, 33 kişi (%37,5) ise her iki elini kullanmaktaydı. Aşırı sağ elini kullananlar ile yalnızca sağ elini kullananlar arasında ortalama oksijen desatürasyonu (p:0,015), uykuya dalma süresinde (p:0,027) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Aşırı sağ elini kullanan ve sol elini kullanan bireyler arasında uykunun REM evresinde (p:0,040) anlamlı fark bulundu. Aşırı sağ elini kullanan ve her iki elini kullanan bireyler arasında PLM (p:0,000) ve total apne indeksinde (p:0,027) anlamlı fark saptandı. Sağ ve sol elini kullanan bireyler arasında REM uykusu (p:0,048), VKİ (p:0,048) anlamlı fark mevcuttu. Sağ elini ve her iki elini kullanan bireyler arasında total apne indeksi (p:0,010), AHI (p:0,014), bruksizm (p:0,041), ODI (p:0,035) anlamlı fark mevcuttu. Sol el ve her iki elini kullanan bireyler arasında toplam apne indeksi (p:0,007), AHI (p:0,003), toplam uyku süresi (p:0,030), PLM (p:0,040) parametrelerinde anlamlı fark bulunmuştur.

Sonuç: Sağ elini, sol elini kullanan kişilerle her iki elini kullanan kişiler arasında AHI'lerinin farklı olması fonksiyonel lateralite ile OUAS arasında beyinde bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel lateralite, OUAS, Geschwind skoru, Uyku.

Abstract

Objective: In this study, the relationship between functional laterality level and disease severity, sleep parameters was investigated in patients diagnosed as OSAS (obstructive sleep apnea syndrome).

Methods: The eighty-eight patients diagnosed as OSAS by one-night polysomnography (PSG) were included in the study. Patients were grouped according to the Geschwind score which was used to determine the laterality. The differences between laterality and PSG data were evaluated by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U, Pearson's correlation and Chi-square tests.

Results: The 69 men (78.4%) and 19 women (21.6%) with a mean age of 50.74±11.77 were enrolled in the study. Forty-two of these patients (47.7%) were extremely right-handers. Eleven patients (12.5%) used only the right hand. Two patients (2.3%) were left-handers and 33 patients (37.5%) used both hands. A statistically significant difference was found between extreme right-handers' and right-handers' patients on average of oxygen desaturation (p=0.015) and sleep latency (p=0.027).REM stage was statistically different between extremely right-handers and left-handers. There was a statistically significant difference between extremely right-handers and both hands users in PLM (p=0.000) and total apnea index (TAI) (p=0.027). There were statistically significant differences between the right and left-handers in REM sleep (p=0.048), BMI(p=0.048) TAI (p=0.010), AHI (p=0.014), bruxism (p=0.041), ODI (p=0.035) were statistically different between right-handers and both hands. There were statistically significant differences in TAI (p=0.010), AHI (p=0.014), bruxism (p=0.041), ODI (p=0.035) between the right-handers and both hands users and also TAI (p=0.007), AHI (p=0.003), total sleep time (p=0.030), PLM (p=0.040) was found a statistically significant difference between the left hand and both hands users.

Conclusion: The significant differences were shown between functional laterality and AHI which supports the relationship between laterality and OSAS in the brain.

Keywords: Functional laterality, OSAS, Geschwind score, sleep



Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolları obstrüksiyon nöbetleri ve eşlik eden kan oksijen satürasyonunda azalma ile ilişkili bir sendromdur (1). OUAS, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OUAS görülme sıklığı %0,8 ile %4 arasında olup; erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 oranında izlenmektedir (2). Türk toplumunda OUAS prevalansının %0,9-1,9 arasında saptanmıştır (3). OUAS konusundaki klinik önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla bir sınıflama yapılması gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan kriter AHİ (apne-hipopne indeksi)'dir. AHİ > 5 olan olgular OUAS olarak kabul edilmekle birlikte klinik önemi olan olgularda AHİ > 20'dir. Çünkü bu olgularda mortalitenin gösterilmiştir (4).

Serebral lateralizasyon; beynin iki hemisferi arasındaki morfolojik ve fonksiyonel farklılıklar anlamına gelmektedir (5). Hemisferlerden birinin diğerine göre daha ağır olması anatomik bir serebral lateralizasyon olmakla birlikte, el tercihi fonksiyonel bir serebral lateralizasyon olarak kabul edilmektedir. İnsanlarda verbal fonksiyonlar için sol hemisfer, non-verbal ve spatial fonksiyonlar için ise sağ hemisfer dominanttır. Sol hemisfer konuşma, edebiyat, hitabet gibi yetenekler, sağ hemisfer ise resim, mimari, geometri gibi görsel yetenekler için özelleşmiştir. İnsanların büyük çoğunluğunda motor denetim alanları, duyu-sal konuşma merkezi (Wernicke alanı) ve motor konuşma merkezi (Broca alanı) genellikle bir serebral hemisferde diğer hemisfere göre daha iyi gelişmiştir. Daha iyi gelişmiş olan bu hemisfere baskın hemisfer denir. İnsanların yaklaşık % 95'inde sol hemisfer sağ hemisfere göre daha baskındır (6).

El tercihi; yazı yazmak, resim yapmak, çatal ve bıçak kullanmak gibi çeşitli el işlerini yapmak için sağ ya da sol elin tercih edilmesi olarak tarif edilir (7). Stan-

dart beyin dominansına sahip olanlarda konuşma ve el kullanımında kuvvetli sol hemisfer dominantı bulunmaktadır. Anormal dominantta ise beyin asimetrisinin yapısı daha rastgele dağılım göstermektedir. Bu teoriye göre ailesel solaklığı olmayan sağlaklarda standart, diğer bütün kişilerde (ailesel solak olan sağlaklar, bütün ambideskterler ve solaklar) anormal dominant bulunur. Geschwind teorisi midgestasyonel dönemde fetusta beyni etkileyen çevresel (özellikle hormonal) faktörlerin sol hemisferdeki belirli alanların gelişmesini yavaşlattığını, bu durumda sağ hemisferdeki homolog alanların kompensatuvar olarak aşırı geliştiğini öne sürmektedir. Geschwinde göre bu etkinin major sorumlusu testosterondur ve fetal testislerden salgılanan testosteron ile bu etki erkeklerde daha belirgin olacaktır. Bu teoriye göre anormal dominant olan kişilerde testosteron düzeyleri yalnız intauterin hayatta değil, erişkin dönemde de yüksek olacaktır. Geschwind teorisine göre, sağ hemisferin kompensatuvar gelişmesine bağlı olarak solaklık insidansı daha fazla olacaktır. (8, 9). Ayrıca solaklarda sadece fetal gelişim esnasında değil, erişkin hayatta da kan testosteron düzeyleri sağlaklardan daha yüksek olarak bulunmuştur (10). Tan da, bu teoriyi destekler şekilde anormal dominantta (sağlak olmayan solaklar ve iki elliler) sahip kişilerde kan testosteron seviyelerinin standart dominantta (sağlaklar) sahip kişilere göre daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (11). Bir beyin yarım küresinin tercihi; herhangi bir taraf beynin özellikle beceri isteyen işlerde daha maharetli olması şeklinde açıklanabilir (12). Geschwind ve arkadaşları sol hemisfer dominantı için "standart" bu formdan kaymalara ise "normal dominant" terimini kullanmışlar ve solaklığın anormal dominant için bir belirteç olduğu hipotezini kurmuşlar ve yine solaklığın belirli immün bozukluklar, öğrenme bozuklukları ve özel yeteneklerle ilişkili olduğunu da ileri sürmüşlerdir (13-17). Yapılan bir çalışmada bronşial astımlı hastalarla sağ el tercihi yüksek olup, sol el tercihi ile bir ilişki saptanmamıştır (18).

Bu çalışma ile serebral lateralizasyonun bir göster-



gesi olan el tercihi ile OUAS hastalığının şiddeti ve uyku evreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal-Metod

Çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Etik Kurulu (28.06.2012, sayı 76)'ndan izin alındıktan sonra Helsinki Deklerasyonu (2010) etik kurallarına uyularak çalışma gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden, tek gece PSG tetkiki için başvuran ve OUAS tanısı konulan 2012-2013 yılındaki toplam 88 hasta dahil edildi. Hastaların PSG kayıtları (Compumedics, Abbotsford, VIC, Australia) uyku uzmanları tarafından skorlanarak raporlandı (19). Hastaların; Cinsiyet, VKİ, Boyun Çevresi, Bel Çevresi, AHI (Olay/saat), AHI grup, Epworth Puanı, REM uyku süresi (Dak.), Evre 1 Uyku (Dak.), Evre 2 Uyku (Dak.), Evre 3 Uyku (Dak.), Total Apne sayısı, Hipopne, Santral apne Arousal indeksi, Ortalama desaturasyon, Uyanık ortalama PO2, Bruksizm, PLM, Total uyku zamanı, Uyku etkinliği, REM latansı, ODİ 1, ODİ 2, Uykuda kalp hızı, REM kalp hızı, NREM kalp hızı ölçümleri değerlendirildi. AHI indeksine göre; AHİ OUAS derecesi; 5 < Normal, 5-15 Hafif, 16-30 Orta, >30 Ağır olarak sınıflandırılmıştır (20). Ayrıca hastaların obezite dereceleri, m²'ye kilo dağılımlarını hesaplayan vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılarak bulundu.

Anket değerlendirilmesi

El tercihi ile lateraliteyi belirlemek için Geschwind ve Behan tarafından modifiye edilen Edinburgh el tercihi anketi kullanıldı (21) (Tablo 1). Bireylerden

yazı yazma, resim çizme, top atma, makas, diş fırçası, bıçak kullanma, kibrit yakma ve kavanoz kapağı açma gibi işlemler sırasında el tercihlerini sorgulayan 10 soruyu cevaplanması istenmiştir. Aktiviteyi yaparken kullandıkları el ile ilgili sütuna "+" koymaları istendi. Eğer bir işlevi yaparken bir ellerini çok kuvvetli tercih ediyorlarsa ilgili sütuna "++", tercih çok kuvvetli değilse ilgili sütuna "+", her iki ellerini eşit derecede kullanıyorlarsa her iki sütuna birer "+" koymaları söylendi. Sağ el sütunundaki "++" 10, puan, "+" 5 puan, sol el sütunundaki "++" -10 puan, "+" -5 puan olarak hesaplandı. Bu puanların toplamı Geschwind (lateralite) skoru (GS) olarak kaydedilmiştir. Sonrasında toplam alınan puana göre sınıflandırma yapıldı. -100 ≤ GS ≤ +100 (+100'den -100'e doğru sağ el tercihi azalırken, sol el tercihinin derecesi artmaktadır).

Tablo 1: Geschwind Skoru

	Daima sol el ile	Genellikle sol el ile	Her iki el ile	Genellikle sağ el ile	Daima sağ el ile
Puanlama	(-10)	(-5)	(0)	(+5)	(+10)
Yazı yazma					
Resim yapma					
Top veya taş atma					
Makas tutma					
Diş fırçalama					
Bıçak tutma (ekmek keserken)					
Çatal tutma (bıçaksı)					
Çekiç tutma					
Kibrit çakma (kibriti tuttuğu el)					
Bir kutunun kapağını açma					



- Grup 1: Aşırı sol eli bireyler: -100
 Grup 2: Aşırı sağ eli bireyler: +100
 Grup 3: Sağ eli bireyler: >70
 Grup 4: Sol eli bireyler: <0
 Grup 5: Karışık eli bireyler 0-70

İstatistiksel analiz

Tüm verileri tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılım tipine göre test seçimi yapıldı. PSG ile elde edilen veriler ile lateralite skoru arasındaki farklılıklar ANOVA, Post hoc, Bonferroni, Tukey ve LSD, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, Pearson Korelasyon ve Ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalamaları 50,74±11,77 olan 69 erkek (% 78,4) ve 19 kadın (% 21,6) alındı. Çalışmaya katılanlara ait demografik veriler tablo 2'de verilmiştir. Hastaların 42'si (% 47,7) aşırı sağ elini kullanan, 11'i (% 12,5) yalnızca sağ elini kullanan, 2'si (% 2,3) sol elini kullanan, 33 kişi (% 37,5) ise her iki elini kullanmaktaydı. Cinsiyete göre el tercihi dağılımına baktığımızda, erkeklerde ve kadınlarda aşırı sağ eli bireylerin sayılarının yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

Geschwind skoruna göre yapılan gruplandırmaya göre; total apne (p=0,010), PLM (p=0,001), ODI (p=0,030) ve AHI (p=0,012) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 3, 4). Aşırı sağ elini kullananlar ile yalnızca sağ elini kullananlar arasında ortalama oksijen desatürasyonu (p=0,015), uykuya dalma süresinde (p=0,027) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Sağ elini ve her iki elini kullanan bireyler arasında total apne indeksi (p=0,010), AHI (p=0,014), bruksizm (p=0,041), ODI1 (p=0,035) anlamlı fark mevcuttu. Sol el ve her iki elini kullanan bireyler arasında toplam apne indeksi (p=0,007), AHI (p=0,003), toplam uyku süresi (p=0,030), PLM (p=0,040) parametrelerinde anlamlı fark bulundu (Tablo 1).

Tablo 2: Demografik veriler

	N	M±SD
Geschwind Skoru	88	78,06±30,35
Yaş	88	50,04±11,77
Cinsiyet	88	1,21±0,41
Boy	88	167,79±9,05
Kilo	88	90,61±18,52
VKI	88	32,33±7,04
Boyun Çevresi	84	48,42±23,92
Bel Çevresi	84	95,88±27,75
AHI (Olay/saat)	88	32,96±24,22
Epworth Puanı	76	8,21±4,20
REM uyku süresi (Dak.)	88	11,20±8,81
Evre 1 Uyku (Dak.)	88	13,92±12,76
Evre 2 Uyku (Dak.)	88	58,88±17,41
Evre 3 Uyku (Dak.)	88	13,21±9,14
Total Apne	88	26,93±97,14
Hipopne	88	19,52±20,16
Santral apne	87	1,91±5,91
Arousal indeksi	87	35,72±28,95
Ortalama desaturasyon	87	17,16±27,29
Uyanık ortalama SO2	88	93,22±4,04
Bruksizm	87	31,82±104,38
PLM	88	14,46±23,39
Total uyku zamanı	87	351,44±105,56
Uyku etkinliği	87	93,16±7,60
REM latansı	80	129,39±85,10
ODI 1	74	177,01±124,84
ODI 2	13	6,91±0,72
Uykuda kalp hızı	87	69,09±10,99
REM kalp Hızı	86	67,15±16,04
NREM kalp hızı	87	69,16±11,02

VKI: Vücut kitle indeksi, AHI: Apne hipopne indeksi, REM: Rapid eye movement, NREM: Non-rapid eye movement sleep, PLM: Periyodik limb movement, ODI: Ortalama desatürasyon indeksi.

Tablo 3: Cinsiyete göre el tercihi dağılımı

Cinsiyet	100 aşırı sağ eli bireyler		>70 sağ eli bireyler		<0 sol eli bireyler		0-70 karışık eli bireyler	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkek	34	49,3	8	11,6	1	1,4	26	37,7
Kadın	8	42,1	3	15,8	1	5,3	7	36,8



Lateralite arasındaki farklılığı belirleyen bir farklılıkta cinsiyet olması nedeniyle cinsiyete göre gruplandırılıp analizler tekrar edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Cinsiyet ve Gecschwind skorlarına göre demografik verilerin sınıflandırılması

	100 aşırı sağ eli bireyler		>70 sağ eli bireyler		<0 sol eli bireyler		0-70 karışık eli bireyler	
	Erkek (n=34)	Kadın (n=8)	Erkek (n=8)	Kadın (n=3)	Erkek (n=1)	Kadın (n=1)	Erkek (n=26)	Kadın (n=7)
Geschwind Skoru	100,00±0,00	100,00±0,00	87,50±7,07	91,66±5,77	-40,00	-70,00	55,96±12,96	50,00±0,00
Yaş	46,76±11,98	56,75±5,44	46,12±10,57	58,66±6,11	43,00	63,00	51,50±12,88	52,85±10,82
Boy	170,76±5,18	156,37±5,97	171,87±7,35	160,33±9,29	175,00	147,00	169,73±9,90	159,71±7,13
Kilo	94,20±20,38	88,00±18,46	90,12±12,42	82,66±17,50	114,00	90,50	85,15±14,17	97,14±28,05
BMI	32,05±7,27	36,02±7,75	30,73±5,80	32,56±2,45	37,20	41,60	30,11±4,87	37,50±11,20
Boyun çevresi	40,43±6,51	37,42±2,99	58,37±31,58	34,66±2,51	43,00	38,00	64,03±33,95	37,00±3,69
Bel çevresi	104,50±15,51	102,42±13,01	86,00±29,70	98,33±1,52	115,00	128,00	77,76±36,05	117,57±16,91
AHI (Olay/saat)	35,80±27,33	39,11±29,82	42,26±17,35	30,80±13,55	73,60	73,20	20,50±15,86	37,20±21,15
Epworth Puanı	8,07±3,84	6,60±4,56	8,62±3,77	4,33±2,51	20,00	9,00	8,40±4,08	8,80±5,71
REM uyku süresi (Dak.)	12,61±7,81	8,73±11,07	8,50±5,91	13,23±5,25	1,80	0,00	12,16±10,58	8,80±7,37
Evre 1 Uyku (Dak.)	11,12±8,00	21,93±25,08	14,11±14,53	14,93±15,78	11,50	24,10	13,92±13,09	16,55±8,73
Evre 2 Uyku (Dak.)	63,11±11,17	47,06±29,31	67,31±15,48	53,13±5,77	77,10	44,30	55,45±19,85	56,92±15,07
Evre 3 Uyku (Dak.)	13,12±9,04	9,86±11,23	10,03±4,11	18,63±7,56	9,70	31,60	12,93±8,43	17,68±12,48
Total Apne	48,11±153,75	15,55±26,09	31,66±23,96	7,20±7,83	40,90	31,80	7,53±7,18	9,50±12,25
Hipopne	15,15±9,61	27,42±22,80	34,66±51,01	23,60±7,12	32,70	41,40	15,59±13,63	22,28±16,14
Santral apne	3,29±8,95	0,67±1,12	2,31±4,30	,63±0,65	0,90	0,00	0,94±1,99	0,58±1,01
Arousal indeksi	36,04±19,68	31,05±18,51	41,08±28,31	77,66±102,12	83,70	29,30	28,03±26,62	37,38±24,20
Ortalama desaturasyon	6,17±3,57	6,00±3,65	25,75±34,22	6,00±1,00	12,00	6,00	36,92±39,06	5,57±1,81
Uyanık ortalama PO2	92,52±5,60	93,50±2,67	94,50±1,69	91,66±1,52	93,00	94,00	93,53±3,11	94,28±1,79
Bruksizm	25,62±50,46	26,62±24,60	31,61±25,25	11,60±9,28	117,90	10,80	47,38±181,52	9,00±9,57
PLM	22,50±31,33	22,98±18,64	10,07±11,82	4,26±5,44	73,60	8,60	4,89±7,98	3,00±3,71
Total uyku zamanı	364,95±101,20	317,50±133,89	330,25±93,40	394,50±64,27	196,50	188,50	352,34±113,95	367,64±84,74
Uyku etkinliği	94,64±4,91	91,75±8,08	92,40±4,46	92,63±4,77	93,60	94,30	91,98±11,69	92,65±2,68
REM latansı	112,48±64,17	188,16±104,82	138,92±125,02	224,50±75,77	135,50		118,12±87,68	151,10±77,72
ODI 1	199,89±146,52	186,28±121,98	219,50±135,83	232,50±163,34	236,00	215,00	114,47±83,89	223,25±79,32
ODI 2			5,62±0,296				7,14±0,46	
Uykuda kalp hızı	70,26±11,45	71,85±7,96	63,37±6,58	82,00±33,28	71,00	72,00	67,11±8,68	68,28±7,11
REM kalp Hızı	69,26±17,34	75,85±10,57	63,50±7,34	53,00±37,58	68,00	72,00	63,80±15,72	69,57±8,34
NREM kalp hızı	70,35±11,47	72,28±8,05	63,37±6,88	81,66±32,88	71,00	72,00	67,07±8,79	68,57±7,23

VKI: Vücut kitle indeksi, AHI: Apne hipopne indeksi, REM: Rapid eye movement, NREM: Non-rapid eye movement sleep, PLM: Periyodik limb movement, ODI: Ortalama desatürasyon indeksi, SO2: Parsiyel Oksijen basıncı.



Grup 2 (Aşırı sağ eli bireyler: +100) ile Grup 5 (Karışık eli denekler: 0-70) arasında; Erkek cinsiyet için; Boyun çevresi (p=0,048), Bel çevresi (p=0,031), AHI (p=0,023), Total apne sayısı (p=0,010), Arousal indeksi (p=0,024), PLM (p=0,001), ODİ 1 (p=0,027) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Kadın cinsiyet için; Bel çevresi (p=0,035), PLM (p=0,018), değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Grup 3 (Sağ eli denekler: >70) ile Grup 5 (Karışık eli denekler: 0-70) arasında;

Erkek cinsiyet için; AHI (p=0,004), Total apne sayısı (p=0,002), ODİ 2 (p=0,030) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kadın cinsiyet için; Bel çevresi (p=0,022), Uyanırken ortalama SaO2 (p=0,049) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: AHI ye göre Geschwind skorları

	Geschwind Skoru	Geschwind Skoru Erkek	Geschwind Skoru Kadın
AHIgrup = normal	67,50±25,24	61±21,9	83,33±28,86
AHIgrup = hafif	77,22±24,20	77,5±24,08	-
AHIgrup = orta	79,28±25,06	80,58±25,17	73,75±27,5
AHIgrup = ağır	79,30±35,75	83,87±28,8	67,5±49,05
p	0,862	0,345	0,848

Cinsiyet ve Geschwind Skoruna göre korelasyon analizi yapıldığında;

Grup 5: Karışık eli denekler: 0-70 erkek cinsiyet için AHI ile; Geschwind skoru (p=0,050), Total apne sayısı (p=0,000), Hipopne (p=0,000), ODİ 1 (p=0,000), REM'deki kalp hızı (p=0,049) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

+100 aşırı sağ eli bireyler ile <0 sol eli bireyler arasında (p=0,029) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut ve <0 sol eli bireylerde AHI artıyor. +100 aşırı sağ eli bireyler ile 0-70 karışık eli bireyler arasında (p=0,023) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut ve 0-70 karışık eli bireylerde AHI'nin azaldığı bulundu. <0 sol eli bireyler ile 0-70 karışık eli bireyler arasında

(p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut ve 0-70 karışık eli bireylerde AHI'nin azaldığı bulundu.

Cinsiyet göre farklılıklara baktığımızda;

Erkek cinsiyet için; aşırı sağ eli bireyler: +100 ile karışık eli bireyler arasında 0-70 (p=0,023) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut ve 0-70 karışık eli bireylerde AHI azalıyordu.

Sağ eli denekler: >70 ile karışık eli bireyler 0-70 arasında (p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut ve 0-70 karışık eli bireylerde AHI arttı (Tablo 6).

Tablo 6: Geschwind skorlarına göre AHI

	AHI	AHI Erkek	AHI Kadın
Geschwind Grup = +100 aşırı sağ eli bireyler	36,43±27,47a	35,80±27,33 _d	39,11±29,82
GeswGrup = >70 sağ eli bireyler	39,13±16,62	42,26±17,35e	30,80±13,55
Geschwind Grup = <0 sol eli bireyler	73,40±0,28 ^b	73,60	73,20
Geschwind Grup = 0-70 karışık eli bireyler	24,04±18,12 ^c	15,86±3,11f	37,20±21,15
p	0,007	0,008	0,538
Farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında anlamlı fark vardır.			

Tartışma

Yapılan araştırmalara göre toplumda, sol el tercihi prevalansının % 5-12 arasında değiştiği bilinmektedir (22). İngiltere'de % 11,6, Kanada'da % 10,4, Kaliforniya'da % 9,9, ABD'nin genelinde kadınlarda % 10,5, erkeklerde %13 oranında sol el tercihi olduğu bildirilmiştir (23-26). Meksika'da sol el tercihi prevalansının % 6,75, Kolombiya'da sağ el dışındaki el tercihi sıklığının % 9,5 olduğu saptanmıştır (27, 28). Alman toplumunda ise sağ el tercihi sıklığının % 91,4 (erkeklerde % 88,7, kadınlarda % 93,9) olduğu bildirilmiştir (29). Almanlar üzerinde yapılan bir başka araştırmada sağ el tercihi % 86,8 (erkeklerde % 84,9, kadınlarda % 88,0) olarak saptanmıştır (30). Uluslararası bir çalışma 12000 kişinin katılımıyla gerçekleştirilmiş ve ortalama sol el tercihi oranının % 9,5, ambidekstritenin



% 0,9, sağ el tercihinin ise % 89,6 olduğu saptanmıştır (31). Japonya'da sol el tercihi % 3,1, Tayvan'da okul çocuklarında % 1,5 oranında saptandığı bilinmektedir (32, 33). Kolombiya'da sağ el tercihinin erkeklerde % 91, kadınlarda % 91,5, sağ el dışındaki el tercihinin ise erkeklerde % 8,9, kadınlarda % 8,5 oranında olduğu saptanmıştır. (34). İtalyanlarda sol el tercihi insidansının % 7,9 olduğu saptanmıştır (35). Tan'ın Türk toplumu üzerinde yaptığı araştırmada sağ el tercihi % 66,1, karışık el tercihi % 30,5, sol el tercihi ise % 3,4 olarak belirtilmiştir (36). Barut ve arkadaşlarının yaptığı; yaşları 18-42 yıl arasında değişen 633 bireyden (343 erkek, 290 kadın), % 17,85'i kuvvetli sağlak, % 61,3'ü zayıf sağlak, % 5,21'i ambidekstroz, % 10,74'ü zayıf solak ve % 4,9'u kuvvetli solak olarak bulunmuştur (37). Bütün bu yapılan dominansi çalışmalarına baktığımızda sağ el tercihinin toplumda daha yaygın olduğu, sol el tercihinin genellikle toplumlarda % 10'un altında olduğu görülmektedir. Bizim çalışma grubumuzda da doğal olarak sağ el tercihlili bireyler daha fazla orandadır. Bunun yanında ikinci sırayı ambideskter erkek bireyler almaktadır. El tercihinin etkilediği düşünülen bazı teoriler vardır. Annett (38)'in "Sağa Kayma Teorisi" (Right Shift Theory) el tercihinin şans dağılımı gösteren boy, kilo gibi sürekli bir değişken olarak açıklamış ve sağa kaymayı sağlayan Right Shift (RS+) geni olduğunu ileri sürmüştür. Bu gen sol hemisfer avantajına ve sağlaklığa sebep olmaktadır. Bu durumda RS+ genine sahip olan bireylerin sağ el dominansına sahip olacaklarını ileri sürmektedir. Geschwind ve Galaburda ise (10), el tercihinin intrauterin testosteron seviyeleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (13). Annet teorisine göre bizim çalışma grubumuzda ağırlıklı olarak zaten sağlak bireyler mevcuttu (%47,7). Bu teoriye göre sağlak olan bireylerin AHI değerlerine baktığımızda, ambideskterlere göre anlamlı farklılığın olduğu ve sağlaklarda AHI'nin arttığı saptanmıştır. Bu durumda sağlak olan bireylerde OUAS şiddetinin daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Fakat cinsiyeti için içerisine soktuğumuz zaman ise, aşırı sağ eli erkek bireyler ve ambideksterler ara-

sında yine AHI değerlerinde anlamlı fark bulunmuş ve yine aşırı sağ el kullanımında AHI değeri daha yüksek bulunmuştur. Sağ eli bireyler ve ambideskterler arasında da AHI değerleri farklı bulunmuş ve sağ eli bireylerde daha yüksektir. Aşırı sağ elini kullanan erkek bireylerde AHI ile; BMI, Bel çevresi, REM uykusu, Evre 2 uykusu, ortalama desaturasyon, Bruksizm, toplam uyku süresi, ODİ 1 arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Sağ elini kullanan erkek bireylerde; AHI ile; ODİ 1 arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlara göre sağlaklarda AHI daha yüksek ve hastalık şiddetini belirleyen diğer uyku değişkenleri ile de bu ilişki anlamlıdır.

Geschwind teorisine baktığımızda ise; anormal dominanside beyin asimetrisinin yapısı daha rastgele dağılım göstermektedir. Ailesel solaklığı olmayan sağlaklarda standart, diğer bütün kişilerde (ailesel solak olan sağlaklar, bütün ambideskterler ve solaklar) anormal dominansiye sahip olmaktadır. Anormal dominansiye sahip olan çalışma grubumuzdaki ambideskterlerdir. Geschwind teorisine göre anormal dominansiye olan kişilerde testesteron düzeyleri yalnız intauterin hayatta değil, erişkin dönemde de yüksek olacaktır (8, 9). Çalışma grubumuzdaki ambideskter olanlarda AHI değeri aşırı sağ elini kullanan bireylerle göre anlamlı ama daha düşük bir değere sahiptir. Geschwinde göre bu durum üzerinde etkili olan testesteron ve dolayısıyla erkek bireye baktığımızda da aynı durumu görmekteyiz. Karışık el tercihinin sahip erkek cinsiyette AHI ile; Geschwind skoru, total apne sayısı, Hipopne, ODİ 1, REM'deki kalp hızı arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Burada hastalığın şiddeti ile ilgili olan parametrelerin yanında total geschwind skoru ile ilişki bulunması dikkate değerdir.

Burdan yola çıkarak; OUAS hastalarında testesteron değerlerine baktığımızda obez erkek OUAS hastalarında testesteron seviyesinin düşük olduğu ve bunda PSG parametreleriyle de negatif korelasyona sahip olduğu görülmüştür (39). Uyku apneli bireylerde, testesteron ve LH düzeylerinin uyku kayıtları sonrası saptandığı çalışmada, her iki hormon düze-



Yininde kontrole göre düşük olduğu saptanmıştır. İki grup karşılaştırılmış ve analiz sonuçlarına göre; LH ve testesteronun yaş ve obezite derecesinden bağımsız olarak salgılandığını ileri sürmüşlerdir. LH ve testesteron salgılanması ile RDI arasında negatif korelasyonun olduğu ve ancak hipoksi derecesiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır. OSA'nın derecesinin, uyku fregmantasyonunun daha az bir ölçüde, hipoksi ve ek olarak obezite derecesi ve yaşlılığın bu hastalarda testesteronun santral baskılanmasına neden olabileceğini söylemişlerdir (40). Orta yaşlı obez erkeklerde yapılan çalışmada da testesteron seviyesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Düşük testesteron seviyeleri hipofiz-gonadal fonksiyonun azalmasıyla ilişkili olduğu iddia edilmiş. Bunun obezite, uyku bölünmesi ve hipoksi ile ilişkili olarak azaldığını ileri sürmüşlerdir (41). Uyku klinik kohortunda, erkek OSA hastalarındaki testesteron düzeylerinin araştırıldığı çalışmada da OSA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (42). Testesteron ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, testesteron ile AHI, BMI arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Testesteron düzeyinin, OSA'nın şiddetinin saptanması ve takibinde yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (43). Yorgunluk ve serum testesteron düzeylerinin OSA hastalarında araştırıldığı çalışmada, obez erkek OSA hastalarında testesteron seviyesi ile yorgunluk skoru arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Testesteronun fiziksel yorgunluk için bağımsız bir prediktor olduğunu ve OSA hastaşarında aktivitenin azaldığını saptamışlardır (44). Uyku bozukluklarında meydana gelen anormal uyku kalitesi süresi, sriladiyen ritim bozulması ve OSA testesteron seviyesinin azalmasına yol açmaktadır. OSA'nın testesteron seviyesi üzerine direkt etkisinin olmadığı, obezite ve yaşında birlikte bulunması ile testesteron düzeyinde azlama meydana geldiği, birçok çalışmada CPAP tedavisinde düzeyi artırmadığını gösterilmiştir (45). Uyku apnesinin erkeklerde daha yaygın olmasının sebebi testesteronun uyku apnesi gelişme riskini arttırmasından kaynaklanabilir. Kısa süreli yüksek

doz testesteron yaşlı erkeklerde uykuyu kısalttığı ve uyku apnesinin kötüleştiği gösterilmiştir (46). Bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş ve kısa süreli konvansiyonel dozda testesteron tedavisinin uyku kalitesi ve uykuda hipoksiyi kötüleştirdiğini saptamışlardır (47).

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden en önemlisi hastalarda testesteron düzeyine bakılmamış olmasıdır. Bir diğer faktörde hasta sayısının özellikle de toplumda az sayıda bulunan sol el tercihli birey sayısının azlığıdır. İleri bir çalışma da bu faktörler göz önüne alınarak daha geniş bir popülasyonda yapılabilir.

Sonuç

El tercihi cinsiyet, genetik ve intrauterin duruş pozisyonu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Yapılmış olan birçok çalışmada el tercihi ile immün sistem ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasında anlamlı ilişkiler rapor edilmiştir. Fakat el tercihi ve OSA ile ilişkiyi destekleyen bulgular bu çalışmaya aittir. Annetin teorisine göre sağlamlarda AHI değerleri yüksek bulunmuştur. Geschwind teorisine göre de ambideskterlerde AHI yüksek bulunmuştur. Geschwinde göre yüksek testesteron seviyesi lateraliteyi belirleyen bir faktör, son bulgulara göre de testesteron seviyesi uykuyu ve uykuda hipoksemi ve bununla ilişkili OSA'yı arttırmakta ve hastalık tablosunun oturması ile birlikte testesteron düzeyi hipoksi kaynaklı hipofizer-gonadal aks ile azalmaktadır. Sonuçta, sağlık olanlar ve ambideskterlerde fizyopatolojik olarak OSA görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu sonucuna varabiliriz. Lateralite indeksinin de OSA hastalarının tanılarında diğer klinik belirteçlerle birlikte yardımcı bir faktör olarak kullanılabilceğini öngörmekteyiz. Bu konuda yapılacak yeni büyük ölçekte çalışmalar ile el tercihi ve OSA ilişkisinin patofizyolojik temelini özellikle nörofizyolojik mekanizması aydınlanabilecek ve tedavi yaklaşımları da buna bağlı olarak değişecektir.



Kaynaklar

1. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 549- 54.
2. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 193-201, Kara E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Patofizyoloji, Tanı ve Tedavi Arşiv 2011; 20: 118-129.
3. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y ve ark. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1997; 45:7-11.
4. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 193-201.
5. Pence S. Serebral Lateralizasyon. *Van Tıp Dergisi* 2000;7: 120-5.
6. Guyton AC, Hall JE. 2013. *Tıbbi Fizyoloji* çev. ed. Berrak Ç. Yegen, Zeynep Solakoğlu, İnci Alican. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti. s. 721-727.
7. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
8. Bryden MP, McManus IC, Bulman-Fleming MB. Evaluating the empirical support for the Geschwind-Beahan-Galaburda model of cerebral lateralization. *Brain Cogn.* 1994; 26: 103-67.
9. Berenbaum SA, Denburg SD. Evaluating the empirical support for the role of testosterone in the Geschwind-Beahan-Galaburda model of cerebral lateralization: commentary on Bryden, McManus, and Bulman-Fleming. *Brain Cogn.* 1995; 27(1): 79-83.
10. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurological*, 1985; 42: 428-459.
11. Tan Ü, Akgün A, Komsuoglu S, Telatar M. Inverse relationship between nonverbal intelligence and the parameters of pattern reversal visual evoked potentials in left-handed male subjects: importance of right brain and testosterone. *Int J Neurosci* 1993; 71: 189-200.
12. Mayes PA. Structure and function of the water-soluble vitamins. In: Murray Dk, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry* 23.ed. Lange Medical Puplication. London 1993; 573-587.

13. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: II. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurological*, 42: 521-552.
14. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol*.1985; 42: 634-654.
15. Geschwind N, Behan P. Left-handedness: Association with immun disease, migraine and developmental learning disorder. *Proc Nall Acad Ccl.Usa* 1982; 79: 5097-5100.
16. Smith J. Left-handedness: Its association with allergic disease. *Neuropsychologia*. 1987; 25: 665-674.
17. Smith BD, Meyers MB, Kline R, Forbetter or for worse: Left-handedness, pathology and talent. *J. Clin Exp Neuropsychology*. 1989; 6: 944-958.
18. Gümral N, Çalışkan S, Akdoğan M, Özgüner MF, Akkaya A, Özbaş SŞ, Koyu A. Bronşial astımlı hastalarda lateralite ile antioksidanlar arasındaki ilişkilerin araştırılması. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006;13(2):17-21
19. American Academy of Sleep Medicine, and Conrad lber. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* American Academy of Sleep Medicine, 2007.
20. Grigg-Damberger, Madeleine M. "The AASM scoring manual: a critical appraisal." *Current opinion in pulmonary medicine* 15.6 (2009): 540-549.
21. Geschwind N, Behan P. Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5097-100.
22. Ardila A, Roselli D, Geneco. Handedness in Colombia: Some associated conditions. *Laterality* 2001; 6: 77-87.
23. Annett M. Handedness in families. *Annals of Human Genetics* 1973; 37: 93-105.
24. Bryden MP. *Laterality: Functional asymmetry in the intact brain.* New York: Academic Pres 1982.
25. Hardyck C, Goldman R, Petrovich L. A note on the distribution of handedness in relation to sex, race, and age. *Human Biology* 1975; 47: 369-73.



26. Gilbert AN, Wysocki CJ. Hand preference and age in the United States. *Neuropsychologia* 1992; 30: 601-8.
27. Silva-Rodriguez A, Escobar-Izquierdo A. Dominancia cerebral: Un estudio sobre la zurdera en una población mexicana [Cerebral dominance. A study on left-handedness in a Mexican population group]. *Gazeta Medica Mexicana* 1996; 132: 29-35.
28. Rosselli D, Ramirez C, Zunaiga G. Handedness and migraine. *Cephalalgia* 1987; 7 (Suppl. 6): 195.
29. Reiss M, Reiss G. Lateral preference in a German population. *Perceptual and Motor Skills* 1997; 85: 569-74.
30. Dittmar M. Functional and postural lateral preferences in humans: Interrelations and life-span age differences. *Human Biology* 2002; 74: 569-85.
31. Perelle IB, Ehrman L. An international study of human handedness: The data. *Behavioral Genetics* 1994; 24: 217-25.
32. Hatta T, Nakatusuka Z. Note on hand preference of Japanese people. *Perceptual and Motor Skills* 1976; 42: 530-1.
33. Teng EL, Lee PH, Yang K, Chang CP. Handedness in a Chinese population: Biological, social, and pathological factors. *Science* 1976; 193: 1148-50.
34. Ardila A, Roselli D, Geneco. Handedness in Colombia: Some associated conditions. *Laterality* 2001; 6: 77-87.
35. Viggiano MP, Borelli P, Vanucci M. Hand preference in Italian students. *Laterality* 2001; 6: 283-6.
36. Tan U. The distribution of hand preference in normal men and women. *Int J Neurosci* 1988; 41: 35-55.
37. Barut Ç, Özer CM, Yünter Z, Sümbüloğlu S. Genç Erişkinlerde El, Ayak ve Göz Tercihi Sıklığının Belirlenmesi: Tanımlayıcı Bir Çalışma. *Medi Forum* 2014; 2: 7-76.
38. Annett, M. Left, Right, Hand and Brain: The Right Shift Theory. Lawrence Erlbaum, London. 1985.
39. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 493-8.
40. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z,

- Lavie L, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3394-8.
41. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res* 2005; 13: 780-6.
42. Kirbas G, Abakay A, Topcu F, Kaplan A, Unlü M, Peker Y. Obstructive sleep apnoea, cigarette smoking and serum testosterone levels in male sleep clinic cohort. *J Int Med Res.* 2007; 35: 38-45.
43. Canguven O, Salepci B, Albayrak S, Selimoglu A, Balaban M, Bulbul M. Is there a correlation between testosterone levels and the severity of the disease in male patients with obstructive sleep apnea? *Arch Ital Urol Androl* 2010; 82: 143-7.
44. Bercea RM, Mihaescu T, Cojocaru C, Bjorvatn B. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J.* 2014 doi: 10.1111/crj.12150.
45. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21: 239-43.
46. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3605-13.
47. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77: 599-607.



Uygunun Mikro Yapısı ve Mimarisi

Micro-Structure and Architecture of Sleep

Mustafa Saygın, Mehmet Fehmi Özgüner

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Isparta.

Öz

Uygunun mikro yapısı ve mimarisi evrelere bölünerek incelenmekte ve fizyolojik bir uyku mimarisi sağlıklı bir vücut ve belleğin meydana gelmesinde rol almaktadır. Uyku ile ilgili bildiklerimiz son yıllarda artış göstermesi karşın, "uyku" hala bilinmezliklerle dolu bir bilim dalını oluşturmaktadır. Uygunun başlangıcı, devamı ve bitişi kompleks beyin süreçlerini içermektedir. Bu yazıda fizyolojik uygunun mikro yapısı ve mimarisi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Uyku mimarisi, Uyku örüntüsü

Abstract

The microstructure and architecture of sleep are examined by dividing into stages and physiological sleep architecture is important to have a healthy body and to maintain the memory. What we know about sleep has been rising in recent years, but "sleep" still constitutes a branch of science full of obscurities. The onset, the maintenance and the terminating of the sleep include complex brain processes. In this manuscript, the physiological sleep with its microstructure and architecture was discussed.

Key word: Sleep architecture, Sleep pattern

Uygunun Tanımı ve Tarihçesi

Uyku serebral aktivitenin minimum düzeylerde olduğu canlıların iradesiyle çevreden ilgisini kestiği, her hangi bir uyarıya sona erebilen geçici bir şuur kapalıdır. Uyku organizmadaki en önemli diurnal biyolojik ritimlerden biridir. Yaşamımızın önemli kısmını oluşturan uyku ve uygunun fizyolojik fonksiyonuna ilişkin pek çok varsayım ileri sürülmüş ve hala çoğu varsayımdan öteye gidememiştir. Bütün memelilerin ve kuşların uyudukları ve uykularının da insanların uykusuna benzer olduğu bilinmektedir. Kuşlar, balıklar, sürüngenler, ve böcekler de memeli uykusuna çok benzeyen inaktivite periyotlarına girerler. İyi uyuyanlarda bile uyku sıklıkla vücut hareketleriyle ve sonradan hatırlanmayan kısa uyanıklıklarla kesintiye uğrar. Vücut hareketleri yaklaşık her 15-20 dakikada bir tekrarlanır. Uyku süreleri ve ihtiyaçları yaşa göre değişir (Bebeklerde 16, çocuklarda 10 erişkinde 7-8, yaşlıda 5-6 saat civarındadır).

İnsan yaşamının yaklaşık üçte birlik bir zaman periyodunu kapsayan uygunun gizemini çözmek için insanoğlu asırlar boyunca çaba harcamış ve henüz pozitif bilimlerin gelişmediği dönemlerde bile mitolojik olaylarla uyku anlaşılmasına ve anlatılmaya çalışılmıştır (1). Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi birçok büyük düşünür, uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmışlardır (2). Robert MacNish'in 1834 yılında yayınladığı "The Philosophy of Sleep" kitabında, uyku "ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem olarak" tanımlanmış; uzun süre bu görüşe inanılarak uygunun pasif bir süreç olduğu düşünülmüştür (3). Gerçek anlamda uygunun sırlarının anlaşılabilmesi, uyku sırasında vücut fonksiyonlarının kaydedilmesi ve incelenmesiyle başlamıştır (2). Bu alanda ilk gelişme Luigi Galvani'nin hayvan deneyleri ile beyin hücrelerinde elektriksel aktivitenin ortaya konulmasıyla başlamış ve Richard Caton'un EEG'yi oluşturan potansiyellerin tanımlanmasıyla

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 36 05

E mail: fizyolog@gmail.com

Fax: +90 246 2371165



devam etmiştir. British Medikal Journal'da 1877'de 40'ın üzerinde tavşan, kedi ve maymunu içeren bir araştırmanın sonuçları yayınlanmıştır (4). Legendre ve Pieron 1907'de uykusuz bırakılmış köpeklerin serumunu, uykudan yeni uyanmış köpeklere vermişler ve köpeklerin yeniden uykuya daldıklarını gözlemlemişlerdir. "Hipnotoksin teorisi" olarak adlandırdıkları bu teoriye göre, bir madde kanda birikmekte ve uykunun başlamasını da bu madde sağlamaktadır (5). Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbiri tek başına uyku veya uyanıklıktan sorumlu değildir. Uyanıklık beyin sapından gelen asendan eksitator uyarıların kortikal aktivasyonu sağlamasıyla oluşur. Ana asendan eksitator kaynak beyin sapındaki retiküler formasyon nöronlarıdır. Mezensefalik retiküler formasyondan çıkan uyarılar talamus yoluyla kortekse ulaşmaktadır. Retiküler formasyon dışında posterior hipotalamusta bulunan histaminerjik ve kolinerjik nöronların bazal ön beyinde, uyanıklıkta rolleri vardır. Uyku; histaminerjik reseptörlerin blokajı, histamin sentezini sağlayan enzimlerin inhibisyonu, histaminerjik nöronların hasarı veya GABA agonistleri ile bu nöronların hiperpolarizasyonu sonucu nörotransmitterlerin aktivitesi ile oluşmaktadır (6, 7).

Uyku mimarisini anlamak

Uykuyu iyi anlamak için en önemli kavram uykuyu beyne ait bir süreç olarak değerlendirmektir. Uyku tek bir süreçten değil, her biri farklılaşmış jeneratörler, düzenleyici mekanizmalar, elektroensefalografik değişiklikleri içeren kompleks süreçlerden oluşur. Beyinde uyku ve uyanıklık dönemlerinin regülasyonu gerçekleşirken, normal uyku sırasında elektroensefalografi (EEG)'de değişik dönemler izlenir.

1) Yavaş Dalga Uykusu (non REM uykusu, SWS = Slow Wave Sleep)

2) REM Uykusu (Rapid Eye Movements = hızlı göz hareketleri)

Hayvanların çoğunda da neokorteks olmadığı için

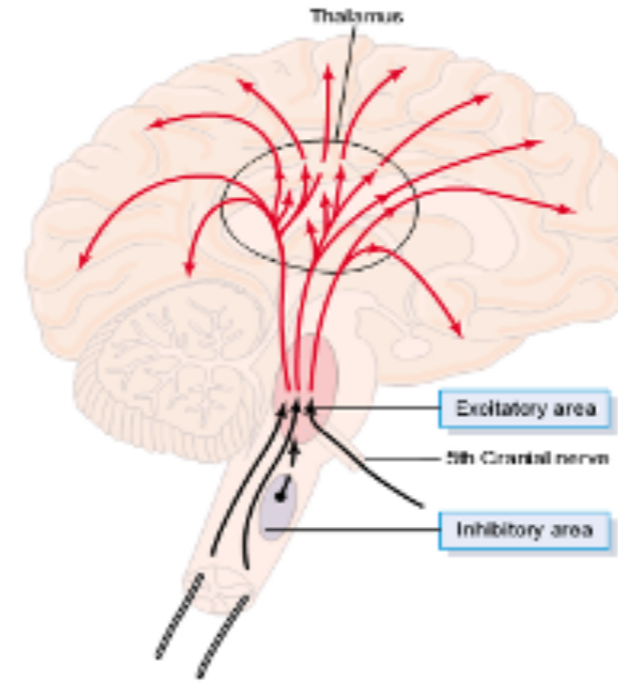
EEG ile uyku dönemleri ayırt edilemez.

Uykunun yaklaşık %20-25'lik bölümü REM, diğeri Non-REM (% 70-75) döneminde geçmektedir. Uyku bozukluklarında bu mimari bozulmakta veya uyku etkinliği azalmaktadır. Uyku kalitesinin etkilenmesiyle, Non-REM dönemini oluşturan evreler ya normal süresinden daha az görülmekte yada REM evresi gibi bir uyku evresi ortadan kalkabilmektedir. Uyku bozuklukları olan bireylerde gündüz aşırı uyku hali ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülürken, öğrenme ve hafıza fonksiyonları da olumsuz etkilenmektedir (8-10). Bunun sonucu olarak, uyku evrelerinde gerçekleşecek olan normal fizyolojik mekanizmalar devreye girememektedir.

Uykunun Mikro Mekanizması

Uyku-uyanıklık siklusünün nasıl oluştuğunu iyi anlayabilmek için serebral aktivitenin kontrolünde önemli rolü olan "Retiküler Formasyon" ve "Nörohormonal Kontrol Sistemin" iyi bilinmesi gerekmektedir. Beyin sapında Retiküler Formasyondan salınan uyku-uyanıklık siklusü ile ilgili önemli nörohormonlar vardır. (Ayrıca hipotalamustaki tuberomamillar nükleusun histamin salgısı). Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbiri tek başına uyanıklık veya uykudan sorumlu değildir. Temel olarak uyanıklık ve uykuyu aktive eden nöronlar pontis oralis, mezensefalik santral tegmentum, posterior hipotalamusta ve orta hat beyin sapı, dorsolateral meduller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda farklı konsantrasyonda ve farklı lokalizasyonda yer alırlar.

Uyanıklık; beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla non-spesifik talamo-kortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön beyini fasilite eden nöronlarca sağlanır (11).



Şekil 1. Uyanıklık ve uykunun regülasyonu

Uyku ile İlgili Nörotransmitterler

Uyku ilgili nörotransmitterler; Dopamin, Asetilkolin, Serotonin, Noradrenalin, histamin, Gaba-Aminobütrik Asit (GABA) ve Adenozindir.

Dopamin: Hem inhibitör hem de eksitator özelliklere sahip bir maddedir. Ancak genellikle inhibitör özelliğindedir. Bazal gangliyonlardan Substantia Nigra'daki dopaminerjik nöronlardan salınır.

Asetil kolin: Pons ve mezensefalunun retiküler yapısındaki eksitator nöronlardan (Retiküler Formasyonun dev hücreli nükleusundan=RAS) salınır. Eksitator bir nörotransmitterdir.

Serotonin: Kedilerde serebral ventriküle serotonin verilmesi uykuyu indüklemeye, serotonin sentezinin baskılanması ise uzun süreli insomniye neden olmaktadır. Ancak, sonraki çalışmalarda dorsal rafe bölgesinin elektrikle uyarılması sonucu uyanıklık yanıtı ortaya çıkarken, soğutulmasının da uyanıklık yanıtına neden olduğu görülmüştür (12, 13). Dorsal rafe nöronları uyanıklıkta aktif, NREM uykuda az aktif ve REM döneminde inaktiftir (14). Serotonin preoptik alandaki bazı hipnojenik nöronlarda genomik olayları başlattığı, böylece uyanıklıkta serotonin salın-

masının yavaş dalga uykusunu homeostatik olarak düzenlediği ileri sürülmüştür (15).

Noradrenalin: Pons ile mezensefalın arasında yerleşimli Locus Coeruleus'tan salınır. Eksitator bir nörotransmitterdir.

GABA: Gabaerjik nöronlar bazal ön beyin ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdeğinde bulunur. Uykuda aktif olan GABAerjik nöronlar, histaminerjik ve diğer uyanıklık oluşturan hücre gruplarını inhibe ederek uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde çok önemli rol oynamaktadır (16). Yavaş dalga uykusu süresince posterior hipotalamusta, REM uykusu süresince dorsal rafe ve locus coeruleus'ta GABA düzeyi artmaktadır. REM uykusunun başlatılması ve sürdürülmesinde GABAerjik nöronların aktif olarak rol aldığı düşünülmektedir (17, 18).

Adenozin: Yavaş dalga uykusunda rol oynadığı düşünülen adenozin, uyanıklık sürdükçe beyinde artmakta ve uykuyu takiben düşmektedir (17). Bu nedenle uykunun humoral düzenlenmesinde aranan "uyku faktörü" olarak düşünülmektedir (19).

Uyanıklık ile İlgili Nörotransmitterler

Uyanıklıkla ilgili nörotransmitterler; Asetilkolin, Noradrenalin ve Histamindir.

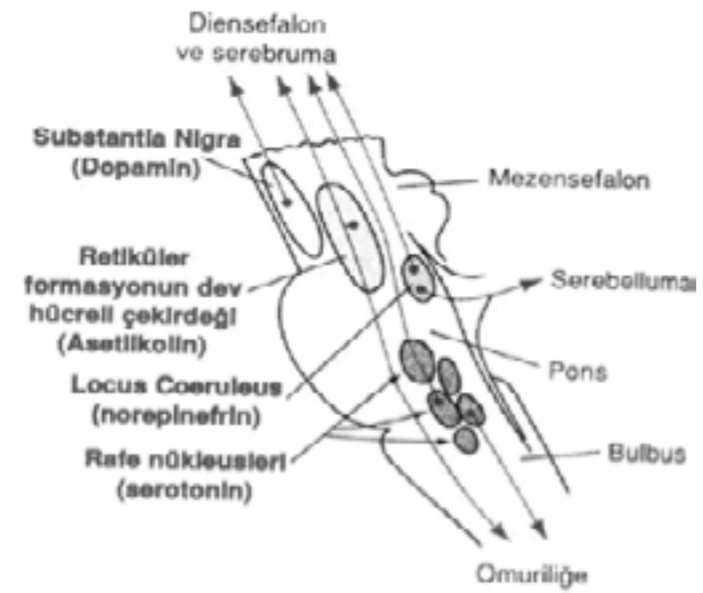
Asetilkolin: Merkezi sinir sisteminde uyku/uyanıklıkla ilgili iki önemli bölgede kolinerjik nöronlar bulunur: 1- PPT-LDT alanı (pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental çekirdekler) ve 2- Bazal ön beyin. PPT-LDT kolinerjik nöronları uyanıklık ve REM uykusu süresince aktif durumda bulunarak talamik röle çekirdekleri üzerinden talamokortikal aktivasyonu sağlar. Pons düzeyinde asetilkolin enjeksiyonu kedilerde kas atonisi ile birlikte REM uykusu benzeri bir duruma neden olmuştur (20). Bazal önbeyinden asetil kolin salgılanması ile EEG'de gama ve teta frekans bantlarının görülmesi arasında pozitif korelasyon, delta aktivitesi arasında ise negatif korelasyon vardır (16).

Noradrenalin (NA): Beyinsapında noradrenalin salgılayan nöron grupları esas olarak locus coeruleus ve lateral tegmental bölgede bulunur. Noradrenalin uyanıklıkta salgılanır. Lateral tegmental bölgeden



salgılanan NA ile hipotalamus ve motor davranış kontrol edilirken, locus coeruleus duysal girdi ve kortikal aktivasyonu düzenler (19)

Histamin: Beyindeki histaminerjik nöronların yerleştiği başlıca yerlerden birisi hipotalamustaki tuberomamillar nükleustur. Bu nükleus eksitator etkisiyle uyanıklık organizasyonundaki temel yapılandıdır. Uyku merkezlerindeki histamin salınımındaki azalma, uyku sırasında bilincin kaybolmasına yol açar ve bu mekanizma ile antihistaminik ilaçlar uykuya yol açar. Histaminin serebral ventriküllere doğrudan verilmesi kortikal aktivasyona neden olarak uyanıklık düzeyini arttırmaktadır (19, 21).



Şekil 2. Beyin sapında farklı nörotransmitter salgılayan nöronların bulunduğu merkezler.

Beyin Sapında Uyku-Uyanıklık Ritmi ile İlgili Nöral Alanlar

Mezenesefalon, Pons ve Bulbustaki çeşitli nöral yapılar (nükleuslar) Retiküler Formasyon denilen fonksiyonel bir alan oluştururlar. Bilinç ve uyku ile ilgili Retiküler Aktivatör Alan (RAS) ve buna ilişkin retiküler yapılar bu sistemin önemli bir kısmını oluştururlar. Bu yapıların bir kısmı eksitasyondan (aminerjik nöronlar), diğer bir kısmı ise inhibisyondan (serotonerjik) sorumludur. Bu bölge ayrıca antigravite (yerçekimine karşı postürü koruyan) kasların eksita-

tör-inhibitör antagonizmasında da rol oynamaktadır. Ponsdaki nükleuslar ekstansör kasları eksite ederken, bulbustakiler eş zamanlı olarak fleksörleri inhibe etmektedirler. Böylece postür korunmaktadır.

Retiküler Formasyon

1) Retiküler Aktivatör Alan (RAS=bulboretiküler fasikülasyon alanı)

Uyanıklık ve bilincin; beyin sapındaki retiküler formasyon alanında bulunan nöronların aktivitesiyle ilişkilidir ve bu nöron grubuna "Asendan retiküler aktivatör sistem" denilmektedir. Bu sistem talamusa ve oradan da uyanıklıkta kortikal aktivasyonu oluşturan hücelere projekte olmaktadır. Bu nöronlar hipotalamusa ve bazal ön beyine de projekte olurlar. RAS uyanıklık, dikkat ve bilinç oluşumunu sağlayan karmaşık polisaptik bir yoldur. Retiküler Formasyon'un retiküler yapısında bulunan eksitator nöron kümelerinin oluşturduğu bir alandır. Bunlar iki değişik tiptedirler:

Dev hücreli nükleus: Asetilkolin salgırlar. Beyin aktivitesini uyarıcı, eksite edici etkiler doğurur (Atropin paradoksal uykuyu inhibe eder).

Küçük hücreli nükleus: Serebral korteksi eksite ederek uyanıklığı artırır.

RAS uyanıklıktan sorumlu bir alandır

Periferden serebral kortekse ulaşan bütün duysal impulslar kortekste spesifik alanlarda değerlendirilir. Değerlendirme sonrasında korteksten RAS'a uyarıcı impulslar gider. RAS uyarılır. Bunu takiben bu kez RAS'dan kortekse uyarıcı yeni impulslar doğar. Dolayısıyla bu bir (+) feed-back etkileşim ile beynin uyanıklık düzeyinin maksimal olmasını sağlar. Deney hayvanında ponsun üst kısmından yapılan bir kesi RAS'ı devre dışı bırakacağından kalıcı bir koma ortaya çıkmaktadır. Kolinerjik olan bu nöronlar talamusa projekte olurlar ve beyin sapındaki bu kapının açık ya da kapalı olmasını kontrol ederler. Uyku sırasında duysal dünya ile ilişki kesilir, duymayız, hissetmeyiz, tad almamız, koku duymayız ve hatta göz kapaklarımız açılabilir görmeyiz. Uyku sırasında kişilerin ayrı bir eşik değeri vardır ama yeterince kuvvetli herhangi bir uyarı herkesi uyandırabilir.



Beyin duysal inputu nasıl keser ve uyku durumuna geçer. Bunun cevabı şu an için talamustur. Koku hariç, her duysal input önce talamustan geçmeden serebral kortekse ulaşamaz. Eğer talamusun kapısı kapalıysa, o zaman korteks dünya ile ilişkisini kesip uyku moduna geçer. Anahtar etki asetilkoline bağlıdır. Asetilkolin talamustaki nöronları açıp kapamaz, ama sensitize eder. Talamik nöronları hafifçe depolarize ederek (hiperpolarize edici bir K+ kanalını kapatarak), talamusu duysal inputa daha duyarlı hale getirir ve böylece uykudan uyanıklığa geçiş sağlanır.

2) Retiküler İnhibitör Alan

Medulla oblongata'nın medial ve ventral yerleşimli serotonerjik nöronlardan meydana gelen nükleuslara "Rafe Nükleusları" denir. Serotonin MSS'de inhibitör özellikte bir nörotransmitterdir. Bu alandan salınan serotonin kolinerjik nöronlar üzerinde inhibitör etkisiyle uykunun başlatılmasında rol oynar.

3) Lokus Coeruleus

Beyin sapında dorsal pons ile mezenesefalon arasında yerleşimli bir nükleustur. Buradan bütün beyne yayılan lifler çıkmaktadır. Bu nöronlar noradrenalin salgırlar. Noradrenalin korteksi çok yüksek düzeyde aktive edici etkiler oluşturur. Bu nöronların etkisiyle konsantrasyon artar ve çok yüksek uyanıklık düzeyine ulaşılır. Bu durum, özellikle "fight or flight" fenomeninde" sempatik etkinin bir parçası olarak karşımıza çıkar. Lokus seruleusun projeksiyonları çok yaygın ve neokortekse, hipokampusa, talamusa, serebellar kortekse, pons ve medullaya kadar uzanır. Uyku sırasında lokus seruleustaki ateşleme oranı azalır, bunun yanında REM uykusu sırasında bu ateşleme oranı artar. Lokus seruleusun REM uykusunun başlatılmasında da çok kritik bir rolü olduğu gözükmektedir. Lokus seruleus lezyonlarında REM ortadan kalkmakta ve amfetamin gibi katekolamin agonistlerinin uyanıklığı arttırdığı ve uykusuzluk verdiği bu mekanizma ile açıklanabilmektedir (22).

Uyku oluşumu ile ilgili hipotezler

Uyku oluşumu ile ilgili birbirinden farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Ancak tek bir mekanizmadan çok, değişik mekanizmaların entegre etkisiyle uykunun oluştuğu düşünülmektedir. Bu hipotezler başlıca şunlardır:

1) Uykunun pasif kuramı: RAS nöronları uyanık geçen gün boyunca giderek yorulur ve pasifleşmeye başlarlar. Eksitator nöronlar devre dışı kalınca inhibitör alan hakimiyeti ele geçirir. Uyku süresince bu olay tersine döner ve eksitator nöronlar eski durumlarına dönerler. Bu kez inhibitör nöronlar daha zor uyarılabilir hale gelmektedir. Muhtemel mekanizma şöyledir: Sinir sisteminin yüksek ATP tüketimi sırasında biriken "Adenozin" spesifik A1 reseptörlerine bağlanır, buna bağlı olarak Retiküler sistemin uyanıklığa yol açan spesifik kolinerjik nöronları inhibe eder ve inhibitörler etkin hale gelerek uyku uyarılır. Kafein ve Teofilin A1 reseptörlerine bağlanır ve bloke ederek adenozinin etkisini ve uykuyu önlemesi bu teoriyi destekler.

2) Serotonin teorisi: Rafe nükleusları ve ponsun alt yarısı uyarıldığında uyku oluşur. Bu bölgeden çıkan lifler retiküler formasyon üzerinden talamus, korteks, hipotalamus ve limbik sisteme dağılır. Giderek artan serotonin salınımı ile uyku oluşur. Serotonin antagonistlerinin uykuyu suprese ettikleri görülmüştür. Örneğin serotonin ve noradrenalinin veziküllerde depolanmasını önleyen rezepin deney hayvanlarında günlerce uykusuzluğa neden olur. Deneysel olarak Rafe nükleusları hasarlanınca sürekli uyanıklık, bitkinlik ve ölüm görülmüştür.

3) MSS'nde bazı alanların deneysel olarak uyarılması uykuyu doğurur: N. Vagus'un giriş yeri olan, bulbus ve ponsun duysal bölgesi N.Traktus Solitaryus içindeki bazı alanlar uyarıldığında uyku oluşmaktadır. Ancak; bu etki Rafe nükleusları haraplandığında oluşmadığı için uyku oluşumunun Rafe nükleusları üzerinden olduğu düşünülür. Diensefalonda ant. hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusu (SCN), preoptik alanın uyarılması uykuyu doğurur. Talamusun santral ve medial bölgesindeki bazı çekirdekler



uyarılınca uyku oluşur. Bu alanların hasarlarında devamlı uyanıklık, bitkinlik oluşur. Rafe nükleusları uyarılınca uyku oluşur. Orbito-frontal korteks uyarılması uyku doğurur.

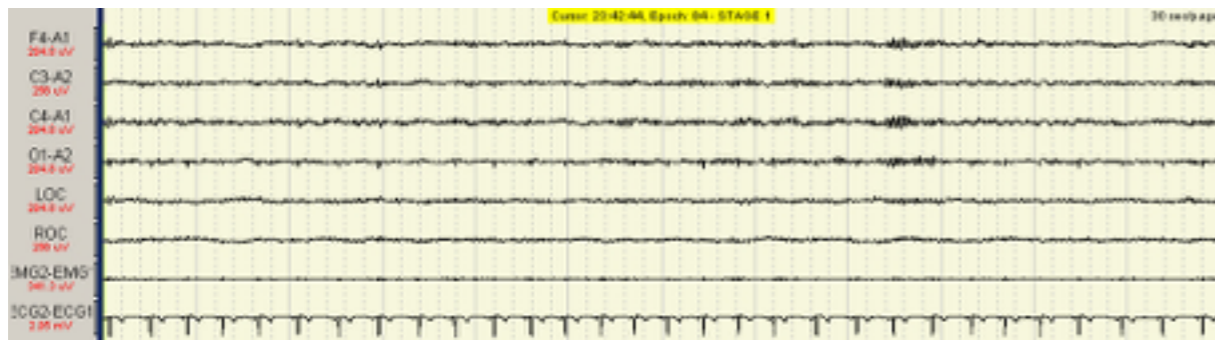
4) Uykuyu provoke eden bazı kimyasal faktörler vardır:

Serotonin, N-asetil transferaz, (NAT) enzimi aracılığıyla N-asetilasyonu ile pineal bezde sentezlenen melatonin hipnotoksik bir maddedir ve sedatif etkileri vardır. Gün ışığı melatonin salınımını inhibe ederken, karanlık ortam melatonin salınımı için güçlü bir uyarandır. Anteriör hipotalamusun SCN'si retinadan aldığı karanlıkla ilgili fotik impulsları pineal beze iletir. Günün sona ermesiyle melatonin sentezi giderek artar, gece yarısı melatonin seviyesi pik yapar. Uyku-uyanıklık siklusünde SCN ve pineal bez bir biyolojik saat fonksiyonu yürütürler. Melatoninin uykuyu uyarıcı etkisini bir oksitosin ve ADH prekürsörü olan vazotosinin BOS'daki konsantrasyonunu artırarak yaptığı iddia edilmektedir.

Bunu destekleyen güçlü veriler vardır:

- Melatoninin sirkadiyan ritmi ile paralel olarak BOS vazotosin düzeyleri yükselmektedir.
- REM döneminde vazotosin düzeyi yüksektir.
- İntranazal yolla vazotosin uygulandığında REM periyodu başlamaktadır.

Delta sleep-inducing peptid ve muramil peptid denilen maddeler uzun süre uyanık tutulan köpeklerin kan, BOS ve idrarında yüksek bulunmuştur. Bunlar uzun süre uyanık tutulan bir hayvanın serumuyla başka bir hayvanın 3. ventrikülüne verildiğinde uykunun hemen başladığı gözlenmiştir (5).



Şekil 3: Evre I uykusu

Hipotalamusun preoptik alanından salınan PGD2 uykuyu uyarırken PGE2 ise uykuyu inhibe eder. Koleksistokin ve ADH'nun uykuyu uyardığı görülmüştür. Bazı sitokinler uyku oluşumunda rol oynarlar: TNF, IL-1, IL-2 ve INF α bunların başında gelir. Adenozin uzun süre uyanıklıkta beyinde biriken bir maddedir. Adenozin antagonisti olan kafeinin uyanık tutucu etkisinin olması adenozinin uykuda rolü olduğunu destekler (22, 23).

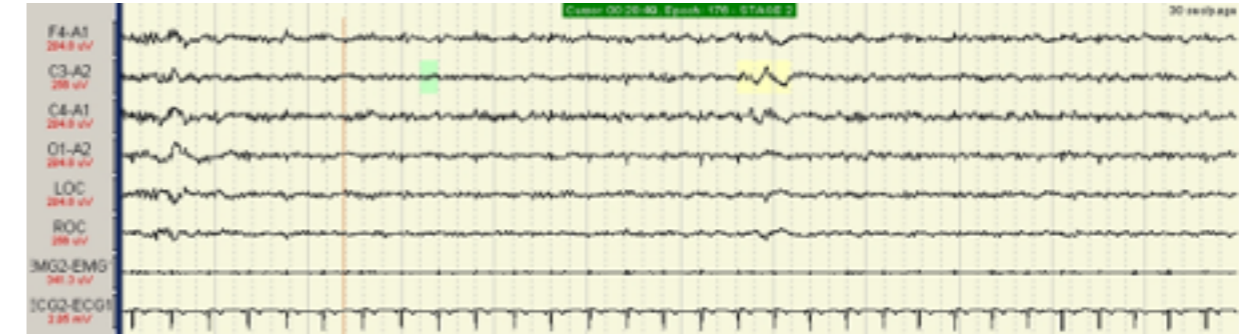
Normal Fizyolojik Uyku

Elektroensefalografi ilk kez 1929 yılında, bir alman bilim adamı olan, Hans Berger tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. EEG ile geniş bir nöron grubunun spontan elektriksel aktivitesindeki dalgalanmalar kafatası yüzeyinden kaydedilir. Bu yöntem beynin yapısal özelliklerinden çok o andaki fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır. Bu nedenle uyku ve uyanıklıkta farklı özellikler göstermektedir. Uyku, hızlı göz hareketlerinin görüldüğü Rapid Eye Movement (REM) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği Non-REM dönemi olarak ikiye ayrılır. Uykunun yaklaşık % 20-25'lik bölümü REM, diğerleri Non-REM'dir. Non-REM 3 evreden oluşmaktadır.

Evre 1: Uykunun ilk siklusu yaklaşık olarak 1-7 dakika süren Evre 1 ile başlar. uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Alfa dalgası kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır, ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir.



Evre 2: Evre 1'i takiben devam eder ve 25 dakika kadar süren, yüzeysel uyku dönemidir. Frontosantral yerleşimli 12-14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve K kompleksleri görülen uykunun yaklaşık yarısı bu dönemdir.



Şekil 4: Evre II uykusu

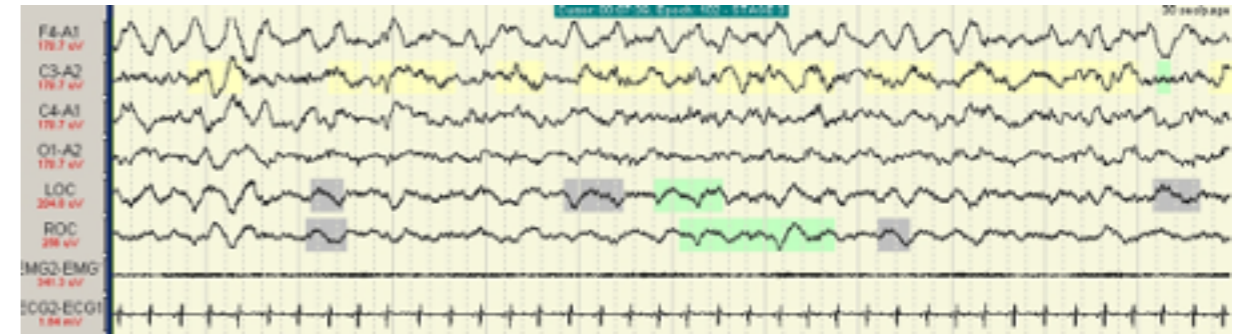
Evre 3: Derin uyku dönemidir. Yüksek amplitüdü yavaş dalgalı yaygın düzensiz dalgalardan oluşur. Yaşın ilerlemesi ile yavaş dalgalı uyku zamanı azalır ve çok yaşlı bireylerde tamamen kaybolur. Mental aktivite yokluğu ile birlikte. En büyük özelliği büyüme hormonundaki artıştır. Buna paralel olarak derin uykuda protein sentezi artar, tüm metabolizma yavaşlar ve fizyolojik aktivitelerde azalma dikkati çeker. Bu dönemde vücutta meydana gelen değişimlerin vücudun dinlenmesi ve yenilenmesini sağladığı kabul edilmektedir (24).

NREM uyku, gece uykusunun büyük kısmını oluşturan uyku tipidir. Bu uyku tipinde parasempatik sinir sistem dominanttır. Derinliği giderek azalır ve sonra REM periyoduna geçiş olur. Kişi yorgun ise SWS uzun sürer, REM'e geçiş gecikir. Süresi 45-90 dk arasındadır. SWS'nin özellikleri şunlardır: Sempatik tonüs azalır, kalp frekansı ve kan basıncı azalır (damar

düz kaslarında tonüs azalmıştır). Solunumun frekansı %10-30 azalır, BMH % 10-30 azalma gösterir, GİS motilitesi artar, GH ve gonadotropinlerin salınımı artar, muramil peptidin ve bazı sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6 ve x-INF) salınımı artar, EEG'de delta ritmi hakimdir, rüyalar görülür, ancak genellikle hatırlanamaz (Bu yüzden SWS'na rüyasız uyku da

denir). Sekiz saatlik bir uykuda SWS 4-6 defa tekrarlanır. Özetle; bütün vital fonksiyonlar SWS'de yavaşlamıştır. Organizma dinlenim periyoduna girmiştir (Araştırmalar SWS'da serebral glikojen depolarının yenilendiğini ve immün sistemin güçlendiğini göstermiştir).

REM Dönemi: Yavaş dalga uykusu giderek hafiflerken uykunun başlangıcından 45-90 dk. sonra hızlı göz hareketleri ile karakterize heyecan verici rüyaların görüldüğü bir periyoda girilir. Bu periyod REM uykusudur. REM periyodunun süresi ortalama 15 dakikadır, fakat 1 saate kadar uzayabilir. Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin olduğu dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareketi oldukça yoğun iken bazen yok ya da azdır.



Şekil 5: Evre III uykusu

REM Dönemi: Yavaş dalga uykusu giderek hafiflerken uykunun başlangıcından 45-90 dk. sonra hızlı göz hareketleri ile karakterize heyecan verici rüyaların görüldüğü bir periyoda girilir. Bu periyod REM uykusudur. REM periyodunun süresi ortalama 15 dakikadır, fakat 1 saate kadar uzayabilir. Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin olduğu dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareketi oldukça yoğun iken bazen yok ya da azdır.



Bu durum fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. Uykudan REM döneminde uyananların yaklaşık % 80'i uyanırken son gördükleri rüyaları hatırlarlar

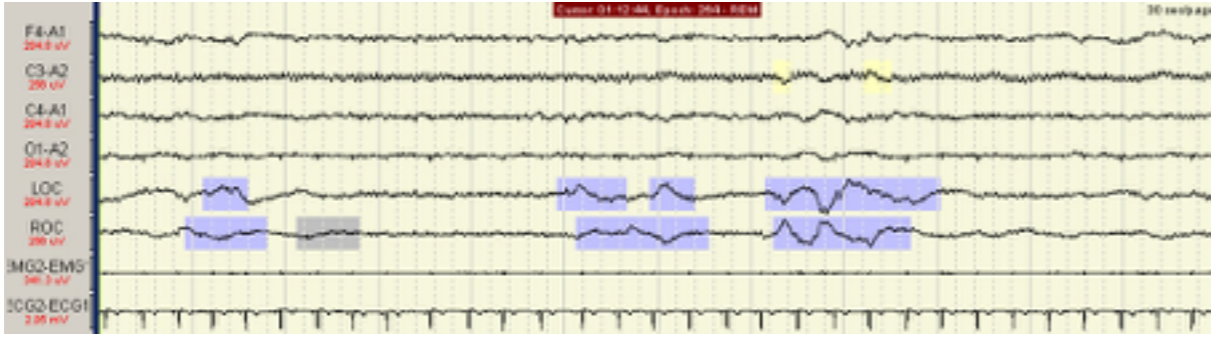
(25). REM uykusunda; beyin sapı mekanizmaları yoluyla spinal motor nöronlarının inhibisyonu, postüral motor tonusunun

baskılanmasını düzenler. Kalp atımında taşikardi, bradikardi dönemleri gözlenmekle birlikte, solunum sayısı ve derinliği değişir. Beyin kan akımı üzerinde yapılan çalışmalar REM sırasında kan akımını uyanıklığa benzediğini göstermektedir. Tüm bu değişimler, fizyolojik aktiviteler açısından uyanıklıkla benzerlik göstermektedir. Bu yönüyle, REM uykusunun bir kısa tanımı da felçli bir vücutta yüksek derecede aktif bir beyin şeklindedir. REM döneminde, organizma uykuda olduğu halde uyanıkken olduğu gibi yüksek bir beyin aktivitesine sahiptir ve buna bağlı olarak EEG'de desenkronize beta dalgalarına benzeyen dalgalar hakimdir. Bu yüzden REM'e paradoksal uyku denilmektedir (26).

Deneysel çalışmalar sonucunda; öğrenme ile REM arasında yakın ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. Yeni bilgi edinildiğinde hayvanlarda REM uykusunun arttığı gözlenmiş ve deneysel ortamda yeni bilgiler verilip daha sonra REM bozulursa, öğrenmesinde aynı şekilde bozulduğu gözlemlenmiştir. Yapılan tüm çalışmaların ışığında; REM'in işlevi konusunda belli başlı şu iki açıklama üzerinde durulmaktadır:

a) REM'in amacı gün içinde yaşananları unutmaktır.
b) REM, uyanıklıkta alınan bilgilerin düzenlenmesidir. Bu veriler çerçevesinde, REM' in birey için gerekli olmayan kayıtları silmeye, gerekli olanları düzenlemeye ve böylece de bireyin ertesi güne duygusal ve bilişsel açıdan hazırlanmasına hizmet ettiği ve gün

içinde yaşananların sahne aldığı ve seçilip tasniflendiği bir süreç olarak görülebilir (27).



Şekil 6: REM uykusu

REM nasıl oluşur?

Kolinerjik maddelerin REM uykusunun ortaya çıkmasına neden olduğu için, bu uyku modelinde asetilkolin salgılayan nöronların (RAS'de dev hücreli nükleus) rolünün olduğu düşünülmektedir. Bu nöronların yaygın lifleri belirli beyin alanlarında aktivite artışı uyarmaktadır. Bunu Fizostigmin gibi kolinerjik ajanların REM dönemini başlatması atropinin ise REM'i baskılaması desteklemektedir (7). Noradrenerjik nöronların da (Lokus Seruleus) REM oluşumunda etkisi vardır (paradoks).

Bu teorileri destekleyen önemli deliller vardır. Asetilkolin ve noradrenalin sentezini önleyen maddelerin SWS'na etki etmeden REM oluşumunu baskılamalarıdır. Bilateral olarak Lokus Seruleus çıkarılınca da aynı etki ortaya çıkar. Lokus seruleus lezyonlarında da REM ortadan kalkar.

REM dalgaları en iyi lateral genikulat nükleus, pons ve oksipital bölgelerden kaydedilebilir. Bebeklerde uyku süresinin %50'den fazlası REM döneminden oluşurken yaşlanmayla bu süre kısalır.

REM dönemi yaklaşık 5-30 dk arasında değişir, süresi kişi yorgun ve dinlenmeye fazla ihtiyaç duyduğunda kısa, dinlenmiş ise uzun olmaktadır (SWS'in tersi). REM periyotları sıklıkla 45-90 dk'lık aralıklarla halinde 4-5 kez tekrar eder. Tüm uyku süresinin %20'sini kapsayabilir. REM döneminde kişiyi uyan-



dırmak zordur, ancak sabah uykudan kalkış bu dönemde olur.

REM uykusunun özellikleri ise; Hızlı göz hareketleri vardır, heyecan verici rüyalarla birlikte ve bu rüyalar hatırlanır, dinlendirici değildir, EEG'de beta benzeri dalgalar hakimdir, uyarılma SWS'den daha güçlüdür, ancak sabah REM döneminde uyanılır, solunum frekansı düzensizdir ve hızlanmıştır, nabız hızlıdır, beyin metabolizması %20 artmıştır, beyin sapında eksitator alanların inhibisyonuna bağlı olarak kas tonusu azalır.

Uyku siklusunda mimari

Erişkinler uykuya Non-REM dönemi ile başlar ve en az 80 dakika sonra REM dönemine geçer ve gece boyu her 90 dakikada bir Non-REM, REM döngüsü 4-5 kez tekrarlar. Böylece uykunun ilk siklusu tamamlanmış olur. İlk uyku Non-REM dönemi evre 1 ile başlar ve yalnızca birkaç dakika sürer ve uyanma eşiği düşüktür, yani hafif sesli uyarı ile veya dokunmakla kolayca uyanır. Daha sonra kişi evre 2 uykuya geçer. Bu 10-25 dakika sürer. Uyanma için evre 1 uykuya göre daha yoğun bir uyarana gerekir. Uyku derinleşirse evre 3 uykuya başlar ve evre 1 ve evre 2'ye göre daha yoğun bir uyarana ile uyanabilir ve 20-40 dakikada ilk döngü tamamlanmış olur. Bunu 5-10 dakika süren evre 2 uykuya izler ve REM dönemi yaklaşmıştır. İlk REM dönemi 1-5 dakika gibi oldukça kısadır. REM uykusu gece daha kısa iken sabaha doğru süresi ve ağırlığı artar. Evre 3 uykuya sabaha karşı süresi iyice azalır ve kaybolur (28).

Uyku süresi ve doğası, canlılığın yaşı ve vücudunun büyüklüğü ile birlikte, yaşam alanı ile ilgili öğelere de bağlıdır. Uyku süresi ile vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki vardır. 10-15 gram ağırlığa sahip yarasalar günde 18-20 saat, birkaç ton ağırlıktaki filler 3-4 saat, zürafalar ise 2-3 saat uyumaktadırlar. Memelilerde uyku süresi ile beslenme tercihleri arasında ilişki bulunmaktadır. Uyku süresi en uzun olan canlılar etobur (carnivore), uyku süresi en kısa olanlar ise otobur (herbivore) hayvanlarda görülür. Diğer hepcil (omnivore)'lerde ise ikisinin ortasındadır (30). Türe göre uyku süresi değişmekle birlikte, memelilerde

REM, % 15-30, kuşlarda % 5 oranında görülür (29). Kuşların çoğunda, tavşan ve köpeklerde, REM'de beklenen atoni olmamaktadır (31-33).

Uykunun fizyolojik önemi

Uyku organizma için vazgeçilmez bir biyolojik ritimdir. Uzun süre uykusuz bırakılan canlıların öldüğü, böceklerde sık sirkadiyan ritim değişmelerinin yaşam sürelerini kısalttığı gözlenmiştir. Uyku inhibisyonunun deney hayvanlarında immün sistemin zayıflamasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu hayvanlarda sitokin (TNF, IL-1, IL-2, INF) yapımı azalır. Kolay sepsis ile ölüm gerçekleşir. Bu durumda; uyku immün sistemi güçlendiren bir faktördür denilebilir.

REM periyodu inhibe edildiğinde uyanıklıkta konsantrasyon azalması gözlenir. REM inhibisyonunun öğrenmeyi de bozduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla REM uykusunun informatif inputların işlenmesinde çok önemli rolünün olduğu ve MSS gelişiminde önemi olduğu aşikardır. REM'de sinapslar restore edilir (çocukluk döneminde serebral gelişim daha fazladır). Geri zekalı çocuklarda REM döneminin az olduğu görülmüştür. Bu veriler REM döneminin informatif inputların işlenmesinde çok önemli rolünün olduğunu gösterir. Uykuda gonadotropinlerin ve adrenal hormonların arttığı gösterilmiştir. Uykunun cinsel fonksiyonlara olumlu etkisinden bahsedilebilir. Uykuda GH artışı barizdir. Bunun büyüme üzerine olumlu etkisi şüphesizdir.

Uykunun merkezi ve periferik olmak üzere iki önemli etkisinden bahsetmek mümkündür:

MSS'nin normal işlevinin korunabilmesi için uyku gereklidir. Uyku sayesinde nöronal merkezler arasındaki doğal iletişim ve denge korunur. Uykuda beyin glikojen depoları yenilenir. Uykusuzlukta zihinsel aktivitenin yavaşlaması ve psikik bozuklukların (hiperaktivite, emosyonel labilite vs.) belirginleşmesi MSS için uykunun öneminin en iyi göstergesidir. MSS'ni etkileyen ajanlar (Barbitüratlar, alkol, amfetamin vb.) uykuyu inhibe ederek konsantrasyon kaybına neden olabilirler.

Uykuda somatik yapılarda sempatik tonüsü azalmaktadır. Kas tonüsü azalır. Parasempatik tonüsü ise etkin



hale gelir. Nabız ve TA azalır, solunum yavaşlar, oksijen tüketimi azalır. Metabolik fonksiyonların bazal metabolizma düzeyine indiği gözlenir. Perifer organlardaki enerji depoları yenilenir. Parasempatik aktivite GİS aktivitesinde biraz artışa neden olabilir.

Uykunun mikro yapısını 1959 yılında Dement ve Kleitman ilk kez 33 denekte 126 tane spontan gece uykusunu kaydederek, uykunun 90-120 dakikalık siklulardan oluştuğu ortaya konuldu. Bu bulgularla gecenin ilk yarısında derin uyku, ikinci yarından daha çok REM uykusu olduğu ve REM uykusunun uykunun %20-25'ini oluşturduğu bulundu. Bu sırada kedilerde çalışan Michel Jouvet'te hızlı göz hareketleri ve EEG uyanıklığa yakinken kas tonusunun tamamen kaybolduğunu göstermiştir. 1967'de ilk olarak Gastaut ve Lugaressi Bologna'da klinik uyku tıbbi toplantısı yapılarak, apne, insomni, narkolepsi ve parasomni konuları gündeme gelmeye başlamıştır. Bu yıllarda Christian Guilleminault tarafından Avrupa'daki deneyimin Standford'a aktarılması ile uyku testine solunum ve kardiyovasküler parametrelerde girmiş oldu. Bu grubun bir üyesi olan Holland tarafından polisomnografi (PSG) tanımlanmıştır. PSG ilk kez 1975'te sigorta kurumları tarafından ödenmeye başlamıştır. İlk kurumsal gelişme 1975 yılında «Assosication of Sleep Disorder Center (ASDC)» kurulmuştur. Sleep dergisi yayın hayatına başlamıştır. 1979'ta ASDC ve APSS (Assosication for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışma ile ilk olarak uyku bozuklukları sınıflamasını ortaya koymuştur. 1989 yılında ilk uyku kitabı Dement önderliğinde yayımlanmıştır. 1990'lı yıllar uyku tıbbının dünyada kabul görmeye başladığı dönem olmuştur. Bu gelişmeler çerçevesinde son 60 yılda geçtiğimiz 6000 yıldan daha fazla uyku mimarisi hakkında bilgi sahibi olduk.

Sonuç olarak periferik organlarda da bir dinlenme söz konusudur. Bu sayede uykunun özellikle NREM Evre III uyku rejenerasyon ve REM uykusunda öğrenme ve hafızayla ilişkili proseslerin gerçekleştiği düşünülürse uykunun önemi daha iyi anlaşılabilir olacaktır.

Kaynaklar

1. Karadağ M, Ursavaş A. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları. Türkiye Klinikleri Arch Lung 2007; 8(2): 62-64.
2. Dement W. A person history of sleep disorders medicine. J Clin Neurophysiol 1990; 7(1): 17-47.
3. MacNish R. The philosophy of sleep. New York, D Appleton, 1834.
4. Kutlu G. EEG'nin Tarihçesi. Sinaps 2000; 13: 1-12
5. Legendre R, Pieron H. LE probleme des facteurs du sommeil: Resultats d'injections vasculaires et intracerebrales de liquides insomniques. C R Soc Biol 1910; 68: 1077-1079.
6. Özyardımcı N. 2002-2003 Yılı Göğüs Hastalıkları Klinik Seminer Çalışmaları Kitabı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa, 2003.
7. Kaynak H, Ardıç S. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Türk Uyku Tıbbi Derneği. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. İstanbul 2011; 8; 1-468
8. Dere E, Pause BM, Pietrowsky R. Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. Behav Brain Res. 2010; 215(2): 162-171.
9. Karabekiroğlu K, Gimzal A, Berkem M. Psikiyatrik bozukluklarda bellek sorunları. Anadolu Psikiyatr Derg. 2005; 6: 188-196.
10. Korn H, Faber DS. Quantal analysis and synaptic efficacy in the CNS. Trends Neurosci. 1991; 14(10): 439-445.
11. Moruzzi G, Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949; 1(4): 455-473.
12. Jacobs BL, Asher D, Dement WC. Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation of the raphe nuclei in cats. Phjysiol Behav 1973; 11(4): 489-95.
13. Cespuglio R, Walker E, Gomez ME, Musolino R. Cooling of the nucleus raphe dorsalis induces sleep in the cat. Neurosci Lett. 1976; 3(4): 221-227.
14. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep 2004; 27(4): 811-820.
15. Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. Neuropsychopharmacology 1999; 21(2 Suppl): 24S-27S.



16. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. Cell Mol Life Sci. 2007; 64(10): 1187-1204.

17. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.136-153.

18. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. Am J Physiol. 1997; 273(1 Pt 2): R451-455.

19. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008; 1(1): 5-10.

20. Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fà M, Giagheddu M, Imperato A, Gessa GL. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. Brain Res. 1995; 671(2): 329-332.

21. Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. Neuropharmacology 1988; 27(2): 111-12

22. Guyton AC, Hall JE. 2013. Tıbbi Fizyoloji çev. ed. Berrak Ç. Yegen, Zeynep Solakoğlu, İnci Alican. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti. s. 721-727.

23. Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2013; 22(1) 93-98.

24. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. Clin Cornerstone. 2000; 2(5): 1-15.

25. Stanley N. The physiology of sleep and the impact of ageing. Eur Urology Suppl. 2005; 3(6): 17-23.

26. Greenberg MS and Farah MJ. The laterality of dreaming. Brain Cogn. 1986; 5(3): 307-321.

27. Aydın H and Özgen F. Effect of Imipramine on REM: paradoxial or parallel? Eur. Neuropsychopharmacol. 1992; 2: 389-391.

28. Karadağ M. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi; 2010: 2099-2100

29. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. Nature. 2005 Oct 27;437(7063):1264-71.

30. Kryger MH, Roth T, Dement WC (Editörler 3. Baskı).

Tobler I. "Phylogeny of sleep regulation" in. Principles and practice of sleep medicine. Saunders, Philadelphia, 2000 p: 91-100.

31. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. Eds: Kryger MH, Roth T and Dement WC. Elsevier, 2005: p: 91-100.

32. Amlaner C, Ball N "avian Sleep" in: Principles and practice of sleep medicine edited by M. Kryger, T Roth and W Dement. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: p:50-63

33. Pivik RT, Sircar S, Braun C. Nuchal muscle tonus during sleep, wakefulness and tonic immobility in the rabbit. Physiol. Behav. 1981; 26(1): 13-20.



Revaskülarize Koroner Arter Hastalık Kohortunda Obstüktif Uyku Apnesi Oluşumu ve Belirleyicileri

Occurrence and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in a Revascularized Coronary Artery Disease Cohort

Mustafa Saygın

SDÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Isparta, Türkiye.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve koroner arter hastalığı (KAH) yaygın sağlık problemleridir. OSA, üst solunum yolunun tamamında ya da bir kısmındaki kolapsin (apne/hipopne) intermitan ataklarıyla karakterizedir. Polisomnografiye dayalı olarak OSA, uyku sırasında saatte 5 veya daha fazla apne/hipopne olarak tanımlanır. OSA'nın sınıflandırılması hem apne-hipopne indeksi (AHİ) hem de gündüz uyku halinin derecesi göz önünde bulundurularak yapılır. AHİ için sınır 15 kabul edilirse gündüz uyku hali dikkate alınmadan genel OSA prevalansı orta yaşlı genel popülasyonda kadınlarda % 4, erkeklerde % 9'dur. Ancak KAH kohort çalışmalarındaki OSA prevalansına ilişkin bilgiler yetersiz kalmıştır. Farklı cerrahi tekniklerle (perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass girişimi gibi) mekanik revaskülarizasyon sağlanan hastalarda tekrar revaskülarizasyon, miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler mortalite riski mekanik müdahale sonrası ilk yıl içinde hala önemini korumaktadır. Bu olumsuz sonuçlara katkıda bulunan geleneksel risk faktörleri gündemde tutulurken, OSA'nın etkisi hala göz ardı edilmektedir. İsviçre'de yapılan kesitsel bir çalışmada OSA'sı olan KAH'lı hastalarda sürekli pozitif havayolu basıncı (SPHB)'ın kardiyovasküler sonuçları tedavi etmedeki rolü araştırılmıştır. KAH'lı olan ve 6 aydan daha önce mekanik revaskülarizasyon girişimi yapılan 662 hasta üzerinde yapılan çalışmada bireylerin obezite durumları, diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden ikinci hastalık durumları, KAH'ın şiddeti, anjiyografik bulguları, mekanik girişimin türü, sigara alışkanlıkları ve tıbbi öyküleri değerlendirilmiştir. Tüm hastaların kan lipid düzeyleri ne olursa olsun anti-hiperlipide-

mik ilaç kullandığı belirtilmiş ve hiperlipidemi, bazal komorbidite değerlendirmesine alınmamıştır. Hastalardan, 4 ayrı parametre ölçme kapasitesi bulunan kardiyorespiratuar poligrafi (KRP) yöntemiyle; nazal basınç, torakoabdominal hareket, kalp atış hızı ve oksihemoglobin satürasyonları, vücut pozisyonu ve hareketine dair bilgiler elde edilmiştir. Ayrıca hasta tarafından algılanan gündüz aşırı uyku hali "Epworth Uykululuk Ölçeği [Epworth Sleepiness Scale (ESS)]" kullanılarak değerlendirilmiştir. Edinilen bilgiler ışığında bireylerin apne ve hipopne durumları incelenmiştir. KRP değerlendirmesi ile OSA tanısı alan KAH'lı hastaların polisomnografi için 1 gece hastanede kalmaları sağlanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarında yaş ortalamaları 64 olan 662 hasta üzerinde yapılan değerlendirmeler 422 kişinin OSA'sı olduğunu, 101 kişi de OSA'nın sınırda olduğunu göstermiştir. KAH'lı olan hastalarda geleneksel risk faktörleri ve OSA (% 63,8) karşılaştırıldığında ise OSA'nın diğer risk faktörlerinden daha sık görüldüğü fark edilmiştir. Diğer risk faktörleri arasında yer alan, hipertansiyon % 56,7; obezite % 25,2; diyabet % 22,1; sigara kullanımı %20,1 ve pulmoner hastalıklar % 9,1 oranlarıyla OSA izlemiştir.

Beta blokörler, diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri ve anjiotensin II antagonistleri gibi kardiyovasküler sistem üzerinde etkisini gösteren ilaç gruplarının kullanımı, OSA'lı hastalarda OSA'sı olmayanlara göre daha yaygın iken anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve hipolipidemik ilaçların kullanımı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Oral bir antikoagülan olan varfarin kullanımı OSA'lı hastalar arasında, aspirin/klopidogrel



gibi antiagregan ilaçların kullanımı OSA'lı olmayan hastalarda sık görülmüştür.

Bireylerin demografik özellikleri ile OSA ilişkisi incelendiğinde; yaş, cinsiyetin erkek olması, vücut kitle indeksi ve ESS skorlarının OSA ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ancak hipertansiyon, diyabet ve beklenenden farklı olarak sigara kullanımının OSA ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmanın sonuçlarını genel olarak değerlendirmek gerekirse KAH'ı olan ve mekanik revaskülarizasyon sağlanmış olan bireylerde OSA prevalansı, geleneksel risk faktörlerinden daha oldukça yüksek bulunmuştur. Hatta OSA'lı bireyler olmayanlara göre daha şiddetli komorbidite profili göstermiştir. KRP kayıtları KAH'ı olan hastaların 2/3'ünde OSA olduğunu göstermiştir. Aslında çalışmanın amacı prevalans değeri vermekten ziyade KAH'lı ve mekanik revaskülarizasyon sağlanmış hastalarda koroner arter bypass greftleme tedavisinin etkisini ortaya koymaktır. Bu nedenle test sonunda yapılan ESS skoru sonucunda OSA'sı olan bireylerin yaklaşık 2/3'ünde gündüz aşırı uyku hali olduğu tespit edilmiş ve bu değerler genel popülasyonla karşılaştırılacak olursa oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak OSA'nın, KAH'ı olan ve revaskülarize edilmiş hastalardaki prevalansının yüksek olması şaşırtıcı olmakla birlikte bu durumun tedavisinin mümkün olması, bu yeni risk faktörünün elimine edilmesi için önemlidir.

Kaynak

1. Glantz H, Thunström E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdeback J, Peker Y. Occurrence and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in a Revascularized Coronary Artery Disease Cohort. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(4):350-356 (*Sorumlu yazarın izni alınarak Türkçe'ye çevrilmiştir).

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Çünür, Isparta

Tel: 0246 211 36 05

E mail: fizyolog@gmail.com

Fax: +90 246 2371165