

REM UYKU YOKSUNLUĞUNUN KORNEA
KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Hülya KABALAK

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK

Eylül 2005

KABUL VE ONAY

Hülya KABALAK'ın hazırladığı “REM UYKU YOKSUNLUĞUNUN KORNEA KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ” başlıklı yüksek lisans tez çalışması jüri tarafından lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddelerince değerlendirilip kabul edilmiştir.

21/09/2005

Tez jürisi

Başkan: Yrd. Doç. Dr. V. Haktan ÖZACMAK

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ethem GELİR

Üye: Yrd. Doç. Dr. Çağatay BARUT

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2005


Prof. Dr. Nur BANOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

REM UYKU YOKSUNLUĞUNUN KORNEA KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

HÜLYA KABALAK

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ethem GELİR

Eylül 2005, 70 sayfa

Bu çalışmada, farelerde REM uyku yoksunluğunun kornea kalınlığı üzerine muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırma için, sağlıklı 24 adet Swiss albino fare (25-30 gr.) her grupta 8 denek olacak şekilde rastgele üç gruba ayrıldı. REM uyku yoksunluğu oluşturulan gruba (RUY) “flower pot” tekniği ile 7 gün süresince REM uyku yoksunluğu oluşturuldu. REM kontrol grubu (RK) REM uyku yoksunluğu oluşturulmayacak şekilde aynı koşullara maruz bırakıldı. Kontrol grubuna (KK) herhangi bir uygulama yapılmadı. 7. günün sonunda, tüm hayvanlar feda edildi. Kornea ve kan dokuları histolojik ve biyokimyasal analizler için alındı. Rutin histolojik doku takibinden sonra kornea kalınlıkları ışık mikroskobu altında bilgisayarlı görüntü analiz programı kullanılarak ölçüldü. Bunun yanında plazma NOx seviyeleri biyokimyasal olarak ölçüldü. Bu çalışmanın tüm verileri aritmetik ortalama \pm S.E.M. olarak ifade edildi.

ÖZET (devam ediyor)

İstatistiksel yargı “tek yönlü varyans” analizi (ANOVA) ile yapıldı. $p < 0.05$ i sağlayan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, grupların merkezi ve stromal kornea kalınlıkları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bunun yanında REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak kornea dokusunda herhangi bir histopatolojik bulgu görülmedi. Biyokimyasal analizler sonunda gruplar arası NOx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak, farelerde 7 günlük REM uyku yoksunluğunun kornea kalınlığı üzerine bir etkisi olmadığı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: REM uyku yoksunluğu, kornea kalınlığı, ‘flower pot’ tekniği, nitrik oksit, fare.

ABSTRACT

MASTER OF SCIENCE THESIS

THE EFFECTS OF REM SLEEP DEPRIVATION ON CORNEAL THICKNESS

HÜLYA KABALAK

Zonguldak Karaelmas University
Institute of Health Sciences
Department of Physiology

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Ethem GELİR

September 2005, 70 pages

In this study, we aimed to investigate the possible effects of REM sleep deprivation on corneal thickness in mice. For the investigation, 24 healthy male Swiss albino (25-30gr.) mice randomly allotted into three groups, each containing 8 mice. REM sleep deprivation group (RUY) was treated to 7 days of REM sleep deprivation by using flower pot technique. REM control group (RK) was treated to the same technique without REM sleep deprivation. Control group (KK) was not received any treatment. At the end of the 7th day, All animals were sacrificed. Cornea and blood samples were harvested for histological and biochemical

ABSTRACT (continuing)

analyses. After routine histological tissue processes, corneal thickness of all groups measured on a light microscope by using an image analysis computer program. Also, plasma NO_x levels measured biochemically. All the data of this study was expressed as arithmetic mean \pm S.E.M. Statistical assessment was performed using one-way analysis of variance (ANOVA). Significance refers to results where $p < 0.05$ will be obtained.

The results showed that there was no significant differences on the total and stromal cornea thickness between the groups. Also, REM sleep deprivation did not cause any histopathological abnormalities on the corneal tissues. Biochemical analysis indicated that plasma NO_x levels of the groups were not statistically significant.

Consequently, we suggest that there was no effect 7 days of REM sleep deprivation on corneal thickness in mice.

Key Words: REM sleep deprivation, corneal thickness, ‘flower pot’ technique, nitric oxide, mice.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarında emeği olan değerli Tez Danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ethem GELİR' e ve deneysel çalışmalarında bana yardımcı olan Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji A.B.D. Yüksek Lisans Öğrencisi Kurtuluş ÇETİN'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	x ii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Uykunun Tanımı	2
2.2. Uyku Araştırmalarının Tarihçesi	2
2.3. Uykunun Fonksiyonu	3
2.4. Uyku Uyanıklık Siklusu	4
2.4.1. Uykunun Oluşması	6
2.4.2. Uyku Yaşa Göre Değişim Gösterir	6
2.4.3. Uykunun Başlama Anının Fizyolojisi	7
2.4.4. İlk Uyku Siklusu ve NREM / REM döngüsü	8
2.5. Uyku Dönemlerinin Genel Özellikleri ve Değerlendirme Ölçütleri	9
2.6. Uyku Dönemlerinin Fizyolojik Özellikleri	13
2.7. REM Uykusunun İşlevi	14
2.8. Uyku Yoksunluğu	15
2.8.1. Uyku Yoksunluğunun Davranışsal Etkileri	15
2.8.1.1 Uyku-Sirkadien Etkileşimler	15
2.8.1.2. Çevresel Özellikler	16
2.8.1.3. Kişisel Özellikler	17

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

2.8.2. Uyku Yoksunluğunun Fizyolojik Etkileri	17
2.8.2.1. Nörolojik Değişiklikler	17
2.8.2.2. Otonomik Değişiklikler	18
2.8.2.3. Biyokimyasal Değişiklikler	18
2.8.3. Total Uyku Yoksunluğu	19
2.8.4. Parsiyel Uyku Yoksunluğu	20
2.8.4.1. “Kısa-Dönem” Parsiyel Uyku Yoksunluğu	20
2.8.4.2. “Uzun-Dönem” Parsiyel Uyku Yoksunluğu	20
2.8.5. Selektif Uyku Yoksunluğu	21
2.9. Gözün Genel Yapısı	21
2.9.1. Gözün Fonksiyonel İlişkileri	23
2.9.2. Gözyaşı Bezi (Lakrimal Bez)	24
2.10. Kornea	25
2.10.1. Kornea Anatomisi	25
2.10.2. Kornea Metabolizması ve Beslenmesi	30
2.10.3. Kornea Fizyolojisi	32
2.10.3.1. Normal Korneanın Optik Özellikleri	33
2.10.3.2. Epitel Fizyolojisi	33
2.10.3.3. Endotel Fizyolojisi	34
2.10.3.4. Stroma Fizyolojisi	36
2.11. Nitrik Oksit (NO)	37
3. AMAÇ	39
4. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.1. Denekler	40
4.2. Deney Grupları	40
4.3. “Flower Pot” Tekniği	41
4.4. Histolojik İnceleme	42
4.5. Plazma NOx Ölçümü	43
4.6. İstatistiksel Analiz	44
5. BULGULAR	45

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

5.1. Deney Gözlemleri	45
5.2. Kornea Kalınlıklarının Değerlendirilmesi	45
5.3. Histopatolojik Değerlendirme	48
5.4. Plazma NOx Seviyelerinin Değerlendirilmesi	50
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Uyanıklığın sinirsel kontrolü	4
Şekil 2.2. Beyin sapında farklı nörotransmitter salgılayan nöronların bulunduğu merkezler	5
Şekil 2.3. Uykunun sinirsel kontrolü	6
Şekil 2.4. Yaşa göre uyku dönemlerinin dağılımı	7
Şekil 2.5. Uyanıklıkta EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	9
Şekil 2.6. Evre 1' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	10
Şekil 2.7. Evre 2' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	11
Şekil 2.8. Evre 3' te EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	11
Şekil 2.9. Evre 4' te EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	12
Şekil 2.10. REM döneminde EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	13
Şekil 2.11. Gözün genel yapısı	23
Şekil 4.1. 'Flower pot' deney düzeneği	41
Şekil 4.2. Görüntü analiz bilgisayar programı. (Image-Pro Plus 5.0, Media Cybernetics, USA)	43
Şekil 5.1. Tüm grupların total merkezi kornea kalınlıkları ve kornea stroma kalınlıkları.	47
Şekil 5.2. Kafes kontrol grubu (KK) kornea histolojisi (X200, Hematoksilen-Eozin)	48
Şekil 5.3. REM kontrol grubu (RK) kornea histolojisi (X200, Hematoksilen-Eozin)	49
Şekil 5.4. REM uyku yoksunluğu grubu (RUY) kornea histolojisi (X200, Hematoksilen-Eozin)	50
Şekil 5.5. Tüm grupların plazma NOx seviyeleri.	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Uyanıklık ve REM dönemlerinin benzerlik ve farkları	14
Çizelge 4.1. Deneyde kullanılan platformun ölçüleri	41
Çizelge 5.1. Grupların merkezi kornea kalınlıkları	46
Çizelge 5.2. Grupların kornea stroma kalınlıkları	46
Çizelge 5.3. Grupların merkezi kornea ve kornea stroma kalınlıklarının aritmetik ortalaması	47
Çizelge 5.4. Grupların plazma NOx seviyeleri	51
Çizelge 5.5. Grupların plazma NOx seviyelerinin aritmetik ortalaması	51

KISALTMALAR DİZİNİ

EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
eNOS	: Endotel Nitrik oksit sentaz
EOG	: Elektrokülografi
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik oksit sentaz
KK	: Kafes kontrol grubu
nNOS	: Nöronal Nitrik oksit sentaz
NREM	:“Non-REM” Hızlı Göz Hareketleri Olmayan
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NOx	: Nitrit-Nitrat
REM	:“Rapid Eye Movement” hızlı göz hareketleri
RK	: REM kontrol grubu
RUY	: REM uyku yoksunluğu grubu

1. GİRİŞ

Uyku, insanlık tarihi boyunca ilgi görmüş ve çeşitli çalışmaların yapıldığı bir alan olmuştur. XX. yüzyılın başlarına kadar insanlar uykuyu sadece dinlendirici, pasif bir dönem olarak görmüşlerdir. XX. yüzyılın ilk yarısında Moruzzi ve Magoun tarafından tanımlanan “Ascending Retiküler Aktivatör Sistem”, uyku mekanizmalarının açıklanmasında bir dönüm noktası olmuştur. Aserinsky ve Kleitman uykuda görülen elektroensefalografi (EEG) aktivasyon periyodları ve göz hareketlerine göre uykuyu Rapid Eye Movement (REM) ve Non-REM (NREM) olarak ikiye ayırmıştır. Bu tanımlamalar, daha sonra yapılacak olan uyku çalışmalarının temelini oluşturmuştur.

REM uykusunun bulunması uyku araştırmalarında yeni bir dönemi başlatmıştır. Araştırmacılar; REM uykusunun toplam uykunun % 20-25 ini oluşturduğunu ve atoni, poikilotermi, nokturnal penil tumesans gibi pek çok fizyolojik olayın buna eşlik ettiğini keşfetmişlerdir. Son zamanlarda REM uykusu tarafından etkilenen fizyolojik olayların listesine kornea kalınlığı da eklenmiştir. Maurice tarafından ortaya atılan bu hipoteze göre REM uykusundaki hızlı göz hareketleri korneal oksijenlenmeye yardımcı olmaktadır.

Bu hipotezin test edildiği ikinci çalışma olan bu araştırmamızla REM uykusunun fonksiyonuna açıklamaya çalışan çok sayıda çalışmaya katkıda bulunmak istedik. Bu yönüyle yapılan bu deneysel çalışmada, farelerde REM uyku yoksunluğunun kornea kalınlığı ve plazma nitrik oksit metabolitleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykunun Tanımı

Uyku ve rüya, insanlık tarihi içinde güncelliğini korumuş, geçtiğimiz yıllarda da önemli gelişmelerin gözlendiği bir araştırma alanı olmuştur. Uyku, en yalın tanımıyla, canlıların iradeleri ile çevreden ilgilerini kestikleri, tersine çevrilebilir bir tepkisizlik halidir. Uyku uyanıklığın ortadan kalkması değil, farklı bir bilinçlilik durumudur. Tüm bu farklı bilinçlilik düzeylerinin elektrofizyolojik, fizyolojik ve bilişsel bileşenleri vardır. Bu değişimlerin birbirini tamamladığı dikkati çekmektedir. Uyanıklıkta yapılan işlemlerin uykuda, uyku da yapılanların da uyanıklıkta kullanıldığı ileri sürülmektedir (1).

2.2. Uyku Araştırmalarının Tarihçesi

Uyku, insanlık tarihinin başlangıcından itibaren her dönemde ilgi çekmiş, Homeros'un İliada destanında; "tüm insanların ve tanrıların tanrısı" olarak tanımlanmıştır Tıbbi açıdan ilk uyku tanımlamaları M.Ö. 5. ve 4. yüzyıllarda yazılan "Corpus Hippocraticum" da görülür. Bu tıbbi derlemede, "uykuda kan, vücudun iç bölgelerine akar" ve "uyanırken insanın dışı sıcak, içi soğuktur; uykuda ise tam tersi olur" gibi tanımlar mevcuttur (2).

Uykunun yıllarca uyanıklığın tersi olarak dinlendirici, pasif bir dönem olduğu düşünülmüştür. Bu kabul, 20. yüzyılın ilk yarısında tanımlanmış olan retiküler formasyon ile uyanıklık arasındaki ilişkilerin güçlü bir şekilde bu alana damgasını vurmasıyla pekişmiştir.1929'da beynin elektriksel aktivitesini kayıt etmeyi başaran Hans Berger, uyku araştırmalarının vazgeçilmez bir değerlendirme aracı olan EEG'yi uygulama alanına sokmuştur (3). Bu tarihten sonra yapılan bir seri kritik çalışmada, uykunun beyin sapı tarafından kontrol edildiği yönünde önemli kanıtlar sağlanmıştır. 1930' lu yıllarda Belçikalı fizyolog Frederic Bremer, kedilerde hipotalamus, talamus ve korteksi, beyinin diğer bölümlerinden ayırarak hazırladığı izole ön beyinde, beyin sapı işlevinin ortadan kalktığını ve EEG' de sürekli bir uyku paterninin oluştuğunu göstermiştir (4). 1944' te İsveçli fizyolog

Walter R. Hess, talamusun elektrikle uyarılmasının uykuyu indüklediğini göstermiştir (5). Bu sonuçlar, uykunun beyinde bir aktivite kaybı sonucu değil, nöral aktivitenin değişmesiyle oluştuğu düşüncesini doğurmuştur. Moruzzi ve Magoun'un 1949'da beyin sapının elektrikle uyarılmasının EEG' de desenkronizasyon ve davranışsal uyanıklığa yol açtığını göstermeleri ve "Ascending Retiküler Aktivatör Sistem" i tarif etmeleri, uyku mekanizmalarını açıklamada bir dönüm noktası olarak kabul edilir (6).

Modern uyku fizyolojisi, 1953 yılında Aserinsky ve Kleitman'la başlamıştır. Aserinsky ve Kleitman, uykuda görülen EEG aktivasyon periyotlarının, hızlı göz küresi hareketleriyle ve rüya görme ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (7). Bu göz hareketleri, uykunun hızlı göz hareketleri "Rapid Eye Movement" (REM) ve Hızlı Göz Hareketleri Olmayan "Non-REM" (NREM) olarak iki ana döneme ayrılmasında temel oluşturmuştur. Sonraki yıllarda Dement ve Kleitman'ın yoğun EEG çalışmalarıyla uyku; önce REM ve NREM, daha sonra da NREM (Evre 1-2-3-4) olmak üzere toplam beş döneme ayrılmıştır (8). Rechtschaffen ve Kales tarafından önerilen kriterlere göre de uyku dönemlerinin değerlendirilmesi, terminolojisi ve standardizasyonu sağlanmıştır.

2.3. Uykunun Fonksiyonu

Uykunun fonksiyonunu açıklamaya yönelik restoratif ve sirkadien teoriler olmak üzere iki temel teorik yaklaşım vardır (9,10).

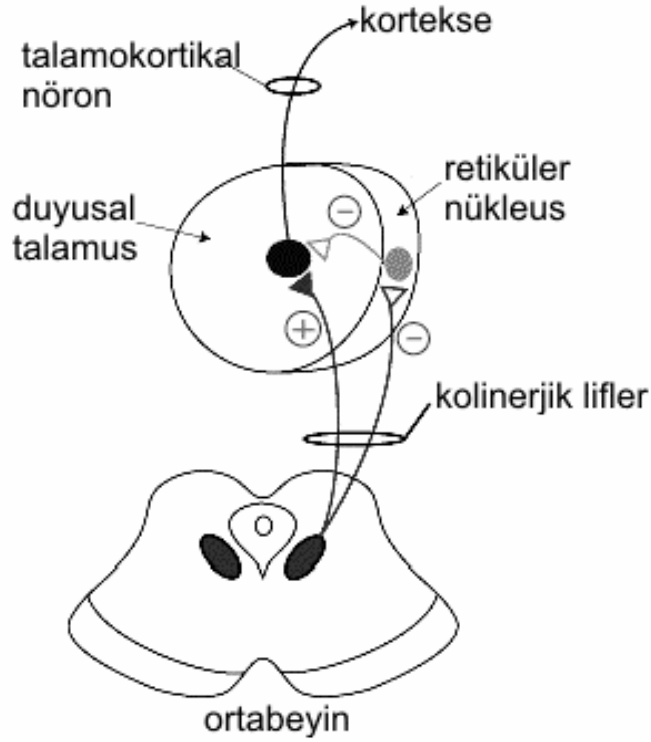
Restoratif teorinin esası; uyanık kalmanın bir şekilde vücut homeostazisini bozduğu ve uykunun da bu bozulan homeostazisi sağlamak için gerekli olduğu savıdır.

Sirkadien teori; uykunun bu bozulan iç dengesizliğe karşı gelişen bir cevap olduğu düşüncesine karşı çıkar. Sirkadien teoriye göre, hayvanları günlük yaşam aktivitelerinden arta kalan zamanlarda uykuya zorlayan nöral bir mekanizma gelişmiştir. Sirkadien teori; hayvanlarda uykuya, seksüel dürtü, göç etme, yuva

yapma dürtüsü gibi bir içgüdü olarak bakar. Kısaca; restoratif teori uykuya uyanırken oluşan hasarları gece tamir eden bir olay olarak bakarken, sirkadien teori; uykuyu canlıları inaktiviteye zorlayarak karanlığa bağlı tehlikeleri önleyen katı bir koruyucu olarak görür (11).

2.4. Uyku Uyanıklık Siklusu

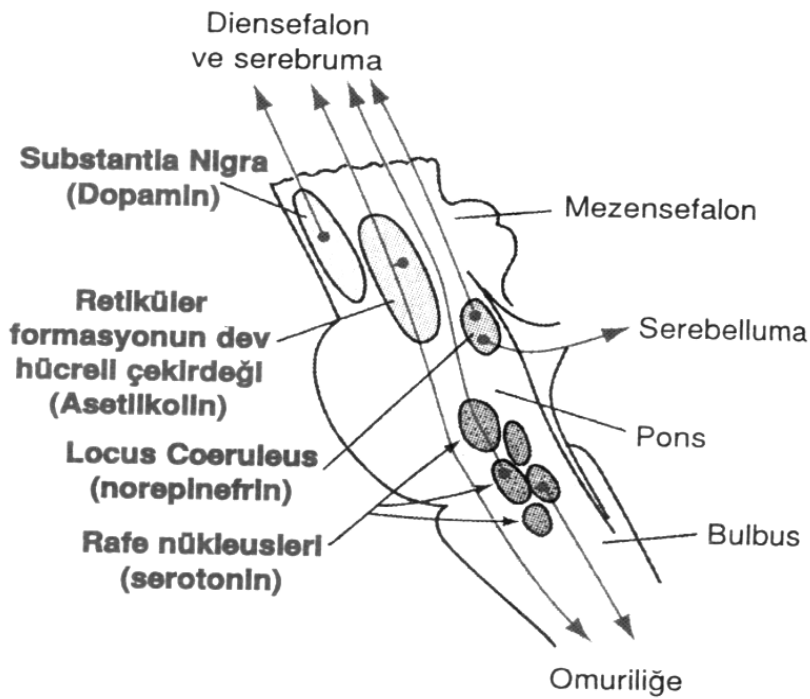
Uyanıklığın organizmanın iç ya da dış dünyadan aldığı uyarılarla sağlandığı bilinmektedir. Uyanıklık, retiküler formasyon aracılığı ile korteksin uyarılmış halde kalışıyla oluşmaktadır. Uyarılar, beyin sapında lokus seruleus nöronlarından norepinefrin salgılanmasını aktive ederek merkezi sinir sisteminin uyarılmasına yol açmaktadır.



Şekil 2.1. Uyanıklığın sinirsel kontrolü (12)

Uyku uyanıklık değişimi, bir sirkadien ritim örneğidir. Sirkadien ritim, suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenmektedir. Suprakiazmatik nükleus, ön hipotalamusta, optik kiazmanın arka kısmında yer alan bir çift nükleustur. Bu

nükleustaki nöronlarda intrinsik ritmik osilasyonlar gösterilmiştir. Bu çekirdeklere gelen uyarılarla pineal bezde melatonin salgılanmakta ve ritim düzenlemektedir. Deneysel amaçla, bu alanların zedelemesiyle uyku/uyanıklık siklusu ve diğer ritmik fenomenler bozulmaktadır. Sirkadien ritim için en iyi bilinen zaman bildirici güneş ışığıdır. Retinadan çıkan bir dizi fibril, retinohipotalamik yolu oluşturmakta ve bu yolla gelen bilgiler de suprakiazmatik nükleusta ritmisitenin düzenlenmesini sağlamaktadır (13).

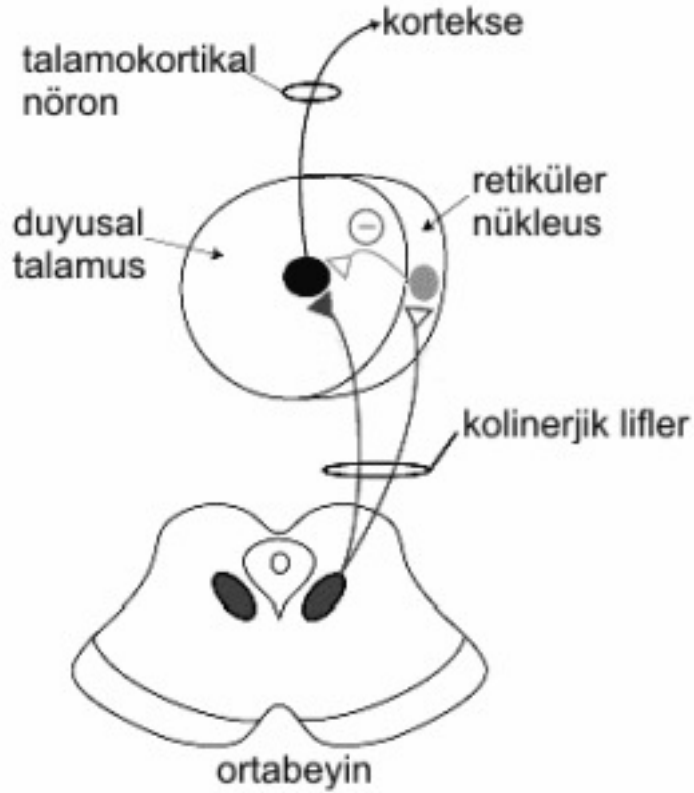


Şekil 2.2. Beyin sapında farklı nörotransmitter salgılayan nöronların bulunduğu merkezler. Bu nöronlar yukarıda diensefalon ve serebruma, aşağıda omuriliğe kontrol sinyalleri gönderirler (12).

2.4.1. Uykunun Oluşması

Uykunun başlaması bir dizi aktivite sonucu oluşmaktadır. Organizma, sirkadien ritme uygun olarak uykuya girişe hazırlanmakta, merkezi sinir sisteminde, subkortikal bölgelerde ve norepinefrinerjik sistemde inhibisyon gelişmektedir. Bu

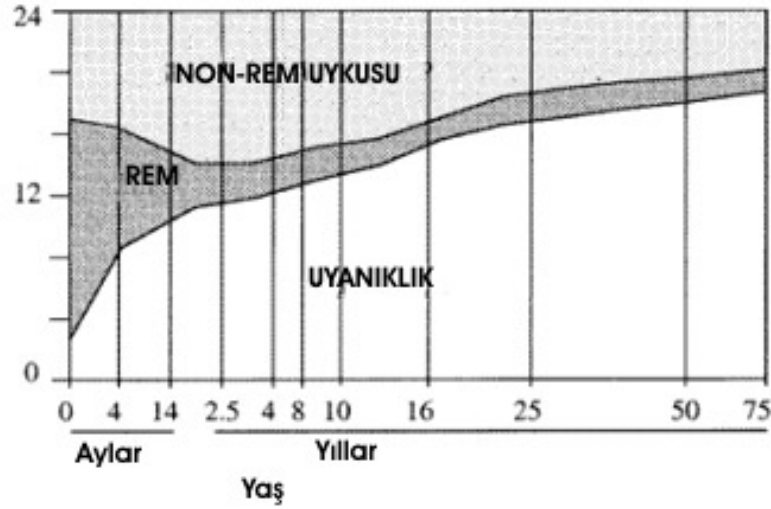
sırada dorsal raphe nükleuslarında serotoninerjik aktivitenin arttığı dikkati çekmektedir. Bu şekilde uyku ilerlemekte, derin uyku ortaya çıkmakta ve noradrenerjik sistemin inhibisyonu da derinleşmektedir. İnhibisyon sürdükçe subkortikal bölgelerde kolinerjik sistemde aktivasyon başlamakta ve kolinerjik aktivite belirli bir eşik noktayı aştığında REM dönemi ortaya çıkmaktadır (14).



Şekil 2.3. Uykunun sinirsel kontrolü (12).

2.4.2. Uyku Yaşa Göre Değişim Gösterir

Uyku yeni doğanda polifaziktir. Bundan anlaşılabilir, uykunun değişken ve kestirilemez bir biçimde değişik saatlerde ortaya çıkıyor oluşudur. Yeni doğanlar yaklaşık 16-18 saat kadar uyumakta ve hemen hemen bu sürenin yarısını REM dönemi içinde geçirmektedir. Bunun, beyin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çocuk büyüdükçe uyku bifazik hale gelir ve öğleden sonraları uyuma ihtiyacı duyarlar. Erişkinde uyku monofazik yapıda olup sağlıklı bireylerde gece uykusu, gündüz uyanıklık gözlenir (15).



Şekil 2.4. Yaşa göre uyku dönemlerinin dağılımı.

2.4.3. Uykunun Başlama Anının Fizyolojisi

Sağlıklı erişkin insanlarda uyku, NREM ile başlar. Uykunun bu temel kuralı son derece güvenilir bir bulgudur ve bir uyku patolojisinin belirlenmesinde önemli bir kriteri oluşturur. Örneğin, uykuya REM ile giriş, narkolepsi hastalarının diagnostik bir bulgusudur. Bugün için, uyku değerlendirilmesinde genellikle üç temel polisomnografik ölçüm kullanılmaktadır. Bunlar; elektromiyografi (EMG), elektrookülografi (EOG) ve EEG teknikleridir.

Uyku yaklaştıkça EMG düzeyleri kademeli bir düşüş gösterir. Ancak, EMG’de uykunun başlangıcını gösterebilecek herhangi bir işaret belirmez. Dinlenme halindeki bir kişinin EMG’si de uykudakinden ayırt edilemeyebilir. EOG’ de, uyku yaklaştıkça yavaş ve çoğunlukla asenkronize göz hareketlerini belirten değişiklikler ortaya çıkar. EEG değişiklikleri başladığında, bu yavaş göz hareketleri kaybolur. Bazen bu yavaş göz hareketlerinin görülmesi, kişinin uykuya girmek üzere olduğunu gösterebilir. En basit olarak EEG, belirgin ritmik alfa aktivitesinden, özellikle oksipital bölgede görülen düşük voltajlı karma frekanslı paterne döner (Evre 1). Bu EEG değişikliği, yavaş göz hareketleri başladıktan saniyeler veya dakikalar içinde ortaya çıkar. EEG’de Evre 1 paterninin görülmesi, her zaman uyku başlaması ile birlikte olmayabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar,

uykunun başlangıcı için özgün EEG bulguları olan K kompleksi veya uyku iğciklerini görmek isterler (Evre 2). Uyanıklık durumunda bir dalgalanma olduğu için, bunlar da kesin uykuya başlama kriterleri olarak alınmaz. Yine de Evre 1' deki EEG değişiklikleri ve yavaş göz hareketlerinin görülmesi, uykuya geçiş olarak kabul edilmektedir (1).

2.4.4. İlk Uyku Siklusu ve NREM / REM döngüsü

Uyku dönemleri, organizmanın kalp atımı, ısı düzeni gibi temel biyolojik aktivitelerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Uyku iki farklı dönemden oluşur. Bu dönemlerden birisi REM, diğeri de NREM olarak adlandırılmaktadır. NREM dönemi kendi içinde, yüzeysel uyku (1. Evre ve kısmen 2. Evre), derin uyku (3. ve 4. Evreler) olmak üzere iki başlık altında da adlandırılmaktadır.

Genelde uyku paterninde kadın-erkek farkı görülmez. Normal erişkinlerde, kısa bir uyanıklık döneminden sonra insanlar sırasıyla NREM döneminin 1., 2., 3. ve 4. evrelerine girmektedirler. Uykunun başlamasından yaklaşık 90-120 dakika sonra da ilk REM dönemi ortaya çıkmaktadır. Daha sonra da 90-120 dakikalık aralarla bir gecede 3-5 REM döneminden geçilmektedir. Yüzeysel uyku, uyku-uyanıklık geçişi arasındaki dönemi oluşturmakta olup bu evre de insanlar kolaylıkla uyandırılabilir. Genel olarak uykunun ilk 1/3 'lük bölümünde derin uyku, son 1/3' ünde de REM uykusu daha fazla yer almaktadır.

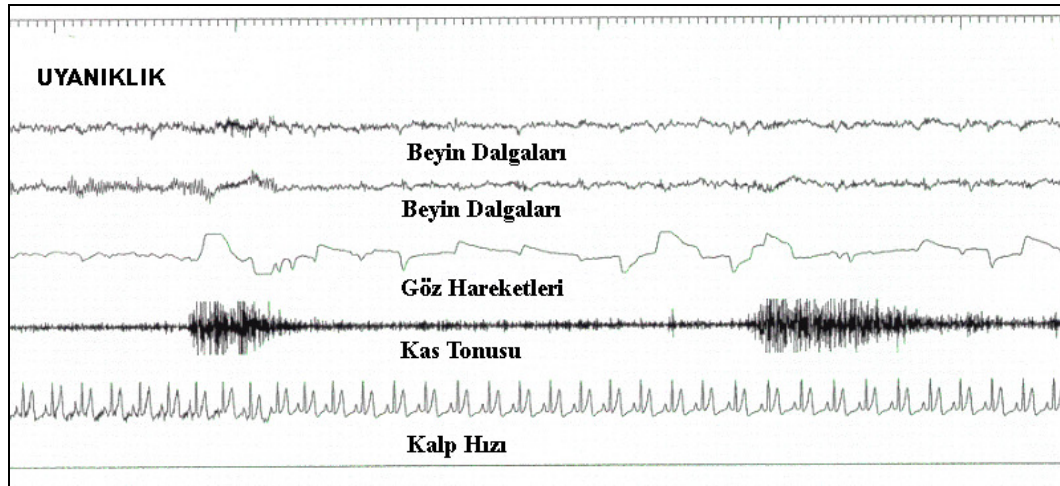
Uyku, ilerledikçe hafifler ve 5-10 dakikalık bir Evre 2'den sonra ilk REM dönemine girilir. İlk siklustaki REM dönemi genellikle 1-5 dakika gibi kısa bir zaman sürer. NREM ve REM uykusu, gece boyunca uzayarak devam eder. NREM uykusunda ise Evre 3-4 yavaş dalga uykusunun yerini, giderek Evre 2 alır. İlk NREM-REM uyku siklusu yaklaşık 70-100 dakika sürer; ikinci ve sonraki sikluslar yaklaşık 90-120 dakika arasında değişir. Tüm gece göz önüne alındığında bir NREM-REM siklusu yaklaşık 90 dakika sürer. Uykunun ilk üçte birlik bölümünde en büyük olmaya eğilimlidir. Bu dönemde ayrıca REM' e

geçişlerde, birkaç saniye süren uyanıklıklarda olur fakat, bunlar sabah uyanınca hatırlanmazlar (16).

2.5. Uyku Dönemlerinin Genel Özellikleri ve Değerlendirme Ölçütleri

Rechtschaffen ve Kales (1968) uyku dönemlerinin özellik ve ölçütlerini aşağıdaki gibi belirtmektedir.

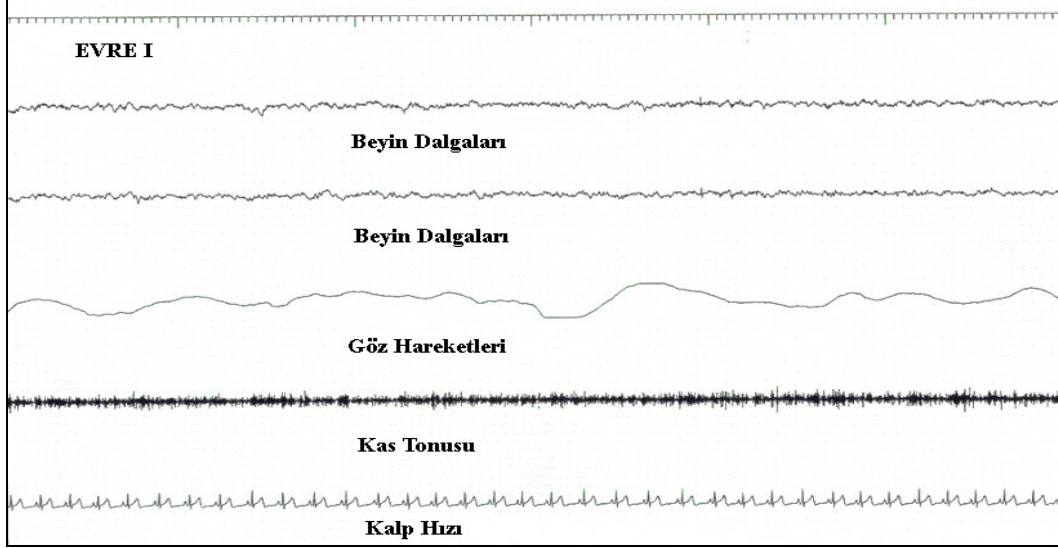
Uyanıklık: Alfa aktivitesi 8-13 Hz (dalga / saniye) ve / veya düşük voltaj, karışık frekanslı EEG ile karakterizedir. Alfa dalgaları, oksipital bölgeden yapılan kayıtlarda daha iyi görülmektedir. Gözler açık olduğunda görece düşük voltaj, karışık frekanslı EEG dikkati çeker. Genellikle EMG tonusu yüksektir. EOG' da göz hareketleri ve göz kırpmaları görülebilir.



Şekil 2.5. Uyanıklıkta EEG, EOG, EMG ve EKG(Elektrokardiyografi) dalgaları (17).

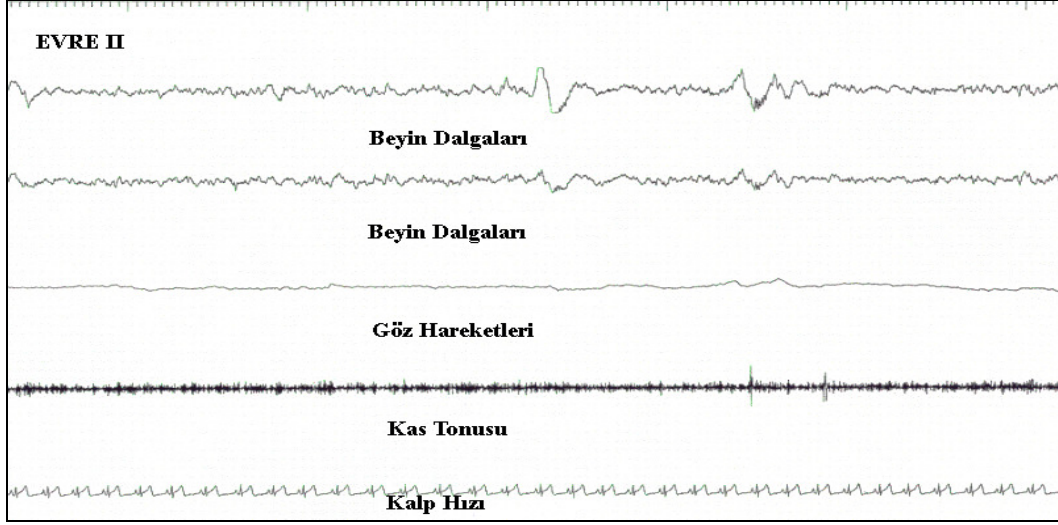
Evre 1: Uykunun ilk siklusu yaklaşık olarak 1-7 dakika süren Evre 1 ile başlar. Görece düşük voltaj, 2-7 Hz sıklığında aktiviteye sahip karışık frekanslı EEG ile karakterizedir. Evre 1 süresince, kişiye yavaşça adıyla seslenmek, hafifçe dokunmak ya da bir kapının kapanması gibi uyarılar uykuyu böler. Evre 1 uykuda uyanma eşiği çok düşüktür. Başlangıçta uyanıklıktan uykuya geçiş

işlevinin yanı sıra gece boyunca geçiş evresi olarak da görülür. Bu evrede verteks keskin dalga yaygındır.



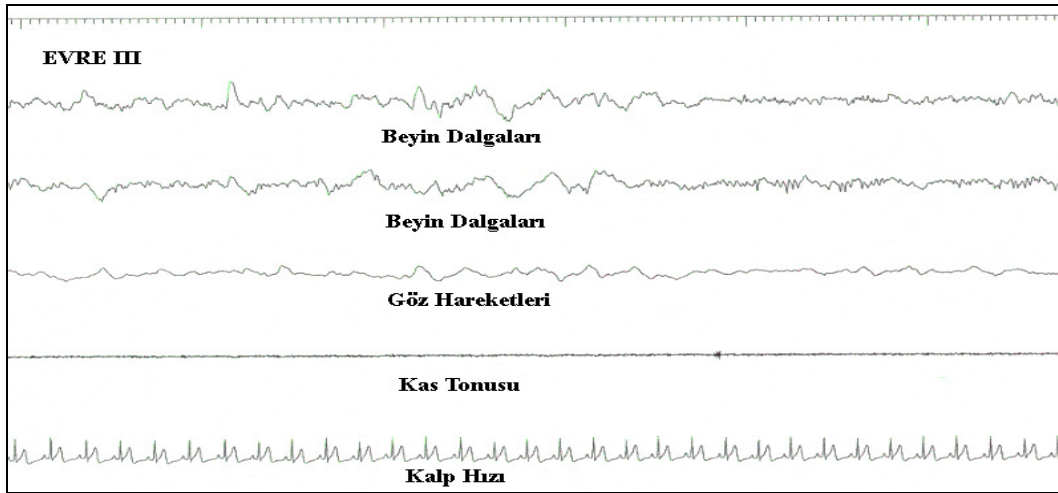
Şekil 2.6. Evre 1' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (17).

Evre 2: Evre 1' i takiben devam eder ve 25 dakika kadar sürer. EEG' de düşük voltaj, karışık frekans özellikleri başattır. Uyku içcikleri (en az 0.5 saniye süren 12-14 Hz dalgalar) ve / veya K kompleksleriyle (0.5 saniyeden uzun süren ve arkasından bir pozitif komponent gelen, iyi belirlenmiş negatif keskin EEG dalgaları) karakterizedir. Uyku içcikleri K kompleksinin bir kısmını oluşturabilir ve uykunun diğer dönemlerinde seyrek ve kısa süreli olarak da görülebilir. Evre 2' de uyandırmak için daha yoğun bir uyarı gerekir. Evre 1' de uyanıklık oluşturabilen uyarın şiddeti, Evre 2' de sıklıkla K kompleksine neden olur, fakat uyandırmaz. Evre 2 uykusu ilerledikçe, kademeli olarak yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi görünmeye başlar.



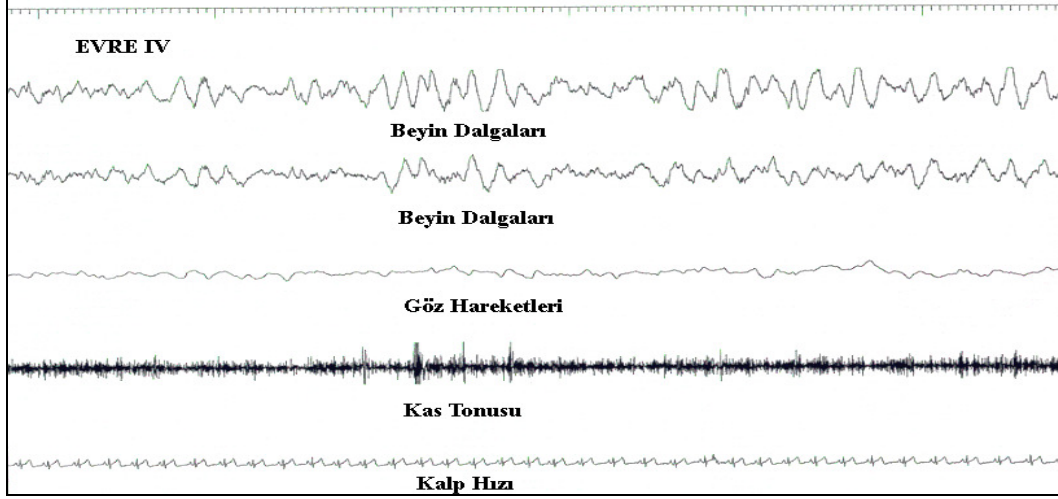
Şekil 2.7. Evre 2' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (17).

Evre 3: En az % 20, en çok % 50' sinde 2 Hz veya bundan daha yavaş delta dalgaları ile karakterizedir. Bu dalgaların pozitif ve negatif noktaları arası fark 75 mikrovolttan büyük olmalıdır. İlk siklusta Evre 3 uykusu genellikle birkaç dakika sürer ve hemen Evre 4 uykusu gelir. Bu Evrede EMG tonusu oldukça düşüktür.



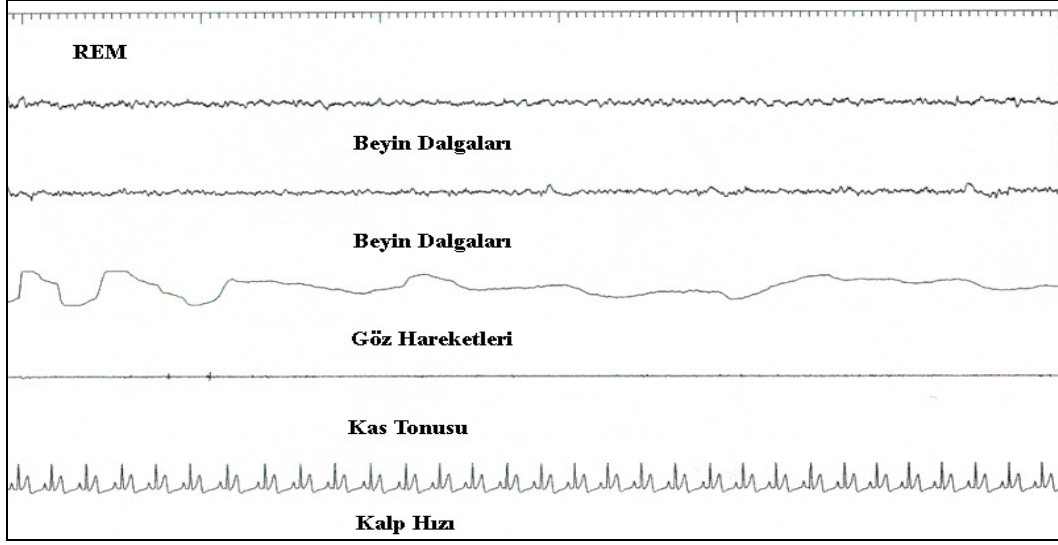
Şekil 2.8. Evre 3' te EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (17).

Evre 4: EEG' de dönemin %50' sinden fazlasını delta dalgaları kapsar. İlk siklusta genellikle 20-40 dakika sürer. EMG ise Evre 3' te olduğu gibidir.



Şekil 2.9. Evre 4' te EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (17).

REM Dönemi: Görece düşük voltaj, karışık frekanslı EEG, epizodik REM' ler ve göz ve solunum kasları dışındaki kaslarda tonus kaybı ile karakterizedir. REM döneminde her zaman olmasa da verteks ve frontal bölgelerde sıklıkla "testere dişli dalgalar" gözlenebilir. REM döneminde bazen görülebilen alfa dalgalarının frekansı uyanıklıktan daha düşüktür (17).



Şekil 2.10. REM döneminde EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (17).

2.6. Uyku Dönemlerinin Fizyolojik Özellikleri

Derin uyku (delta uykusu, Evre 3-4): 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. Tüm bu özelliklerinden dolayı bu dönem anabolik dönem olarak adlandırılır. Bu dönemde vücutta meydana gelen değişimlerin vücudun dinlenmesi ve yenilenmesini sağladığı kabul edilmektedir. Derin uykunun işlevlerinden dolayı; derin uyku yeterince gerçekleşmediğinde, veya deneysel olarak ortadan kaldırıldığında insanlar dinlenemediklerinden, sabah yorgun kalkmaktan ve yeni bir günün yükünü taşıyacak durumda olmadıklarından yakınmaktadırlar.

REM uykusu: Uykunun diğer bölümlerinden oldukça farklıdır. REM uykusu EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketleri ile tanımlanır. Genelde dönemlere ayrılmaz; fakat REM sırasında fazik ve tonik değişimler birbirini izlediğinden bazı araştırmalarda tonik ve fazik tip REM dönemi ayırılmaktadır. Tonik ayrımı birbirinden sessiz aralarla ayrılan, demetler halinde görülme eğilimli, kısa süreli olaylara dayanır. REM uykusunun fazik aktivitesinin

insanlarda en sık kullanılan belirleyicisi hızlı göz hareketi patlamalarıdır. İnsanda REM uykusunun mental aktivitesi rüya görme ile birlikte. Rüyaların % 80' i REM sırasında görülür. REM uykusunda; beyin sapı mekanizmaları yoluyla spinal motor nöronlarının inhibisyonu, postüral motor tonusun 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 (18).

Çizelge 2.1. Uyanıklık ve REM dönemlerinin benzerlik ve farkları (17).

Değişken	Uyanıklık	REM
EEG	Düşük amplitüd, karışık frekans	Düşük amplitüd, karışık frekans
Adrenerjik sistem	Aktif	Baskılanmış (fazık)
Kolinerjik sistem	Görece Baskılanmış	Aktif
Merkezi sinir sisteminde kan akımı, glukoz ve oksijen kullanımı	Artmış	Artmış
Kas tonusu	Yüksek	Göz ve solunum dışındaki iskelet kaslarında düşük
Kortekste asetilkolin salınımı	Yüksek	Yüksek

2.7. REM Uykusunun İşlevi

Hayvan deneyleri, öğrenme ile REM arasında yakın ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Yeni bilgi edinildiğinde hayvanlarda REM uykusu artış gözlenmiştir. Deneysel ortamda yeni bilgiler verilip daha sonra REM bozulursa, öğrenme de bozulmaktadır.

Tüm bu deney ve gözlemlerden sonra, REM' in işlevi konusunda belli başlı şu iki açıklama üzerinde durulmaktadır: a) REM' in amacı gün içinde yaşananları unutmaktır. b) REM, uyanıklıkta alınan bilgilerin düzenlenmesine hizmet etmektedir. Bu yaklaşımlar birlikte ele alındığında, REM' in birey için gerekli olmayan kayıtları silmeye, gerekli olanları düzenlemeye ve böylece de bireyin ertesi güne duygusal ve bilişsel açıdan hazırlanmasına hizmet ettiği söylenebilir (19).

2.8. Uyku Yoksunluğu

Uyku yoksunluğunun belki de en belirgin etkisi, uykululuk halidir. Bu durum, MSLT (multiple sleep latency test) testi ile EEG değişiklikleri veya sadece kişinin yüzüne bakarak da anlaşılabilir. Uyku yoksunluğunun etkileri davranışsal ve fizyolojik olarak iki bölümde incelenebilir (20).

2.8.1. Uyku Yoksunluğunun Davranışsal Etkileri

Uyku kaybının davranışsal etkisini belirleyen değişkenler uyku-sirkadyen etkileşimler, çevresel özellikler ve kişisel özellikler olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır.

2.8.1.1 Uyku-Sirkadien Etkileşimler

Uyku yoksunluğu, beslenme durumu gibi göreceli bir kavramdır. Bir kişinin uyku kaybına nasıl yanıt vereceği, önceki uyku miktarına ve dağılımına bağlıdır. Bir uyku kaybı periyodu süresince performans, doğrudan doğruya uyanıklık süresine ve sirkadien zamana bağlıdır. Deneysel çalışmalarda, uyku kaybı epizoduna başlamadan önce, normal bir gece uykusu sağlanarak, bu faktörler kontrol altına alınmaya çalışılır.

2.8.1.2. Çevresel Özellikler

Uyku kaybının etkileri, özellikle erken dönemlerde yüksek oranda, dış etkenlerin müdahalesine bağlıdır. Bunlar dikkatli kontrol edilmediği zaman, uyku kaybına bağlı ölçülebilen tüm davranışsal değişiklikler tersine çevirebilirler (21). Uyku kaybına neden olan çevresel etkenlerden en sık ele alınanlar şunlardır:

Gürültü: Genellikle uyanıklık düzeyini arttırdığı farz edilir.

Egzersiz: Birçok çalışmada, uyku kaybı süresince yapılan egzersizin performans ve uyku değişkenleri üzerine etkileri incelenmiştir. Performans değerlendirilmelerinden hemen önce yapılan egzersizin, uyku kaybına bağlı gelişen bazı parametrelerdeki düşüşleri geçici olarak tersine çevirdiği gösterilmiştir (22). Yine de, 40-60 saat süren uykusuzluk çalışmalarında yüksek veya düşük aktiviteli egzersizlerin performans üzerine yararlı etkisi görülmemiştir (20,23). Bir çalışmada, uykusuzlukta yapılan egzersizin yavaş dalga uykusunu arttırdığını bulunmuştur (24).

Sıcaklık: Sıcaklık değişiklikleri, sıklıkla uyanıklığı sürdürmek için akut bir uyaran olarak kullanılmasına rağmen, uyku kaybı ile etkileşen çevresel sıcaklığın etkileri üzerine çalışma yoktur.

İlaçlar: Uyku kaybı ile bağlantılı olarak birçok ilaç üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Çoğunluk olarak amfetamin, kafein ve kokain gibi uyarıcıların etkileri incelenmiştir. Amfetamin, normal uykusunu alanlarda performansı etkilememiş; fakat uykusuzluk sonrası performans, dikkat ve duygulanım durumuna pozitif etkiler göstermiştir (25). Uyku kaybı süresince alınan 300 mg kafeinin etkisi, uykusuzluk öncesi alınan 3-4 saatlik profilaktik kısa uykuya denktir (26). Kokain (96 mg) amfetamin gibi, uykusuzluk öncesinde performansı etkilememiş; fakat 24 ve 48 saat uykusuzluk sonrasında reaksiyon zamanını belirgin olarak iyileştirmiştir (27).

2.8.1.3. Kişisel Özellikler

İlgi: Masa oyunları, video oyunları veya savaş oyunları gibi kişilerin dikkat ve ilgisini üst düzeyde tutabilecek meşguliyetler, uykusuzluk süresince performansı koruyabilmektir.

Motivasyon: Uykusuzluğun sürdürülmesi için para ödülü öne sürülen bir grubun, teşvik edilmeyen bir gruba göre daha iyi performans gösterdikleri bildirilmiştir (28).

Tekrarlanan Uykusuzluk Periyotları; İki çalışmada, tekrarlanan uyku kaybı periyotlarının, performanstaki düşüşü artırdığı gösterilmiştir. Performans düşüşünün nedeni olarak motivasyon azalması veya uykusuzluğa alışma gösterilmektedir (29,30).

Yaş: İnsanlarda uyku kaybına yanıtta yaş, nispeten küçük bir rol oynamaktadır. Normal erişkinlerde yapılan performans ve uyanıklık (dikkat) testleri daha genç bireylere benzer sonuçlar vermiştir (31). Yaşlılarda basit reaksiyon zamanı ölçümlerinde gençlere göre küçük bir gecikme olmuştur. Fakat bunu uyku kaybına bağlamak doğru olmaz. Normal zamanda da bu gecikme vardır.

2.8.2. Uyku Yoksunluğunun Fizyolojik Etkileri

Uykusuzluk süresince görülen değişiklikler, nörolojik (EEG bulguları dahil), otonomik ve biyokimyasal değişiklikler olmak üzere sınıflandırılabilir.

2.8.2.1. Nörolojik Değişiklikler

Uykusuz bir kişiyi görsel olarak tanımlamak kolay olmasına rağmen, ölçülebilir nörolojik değişiklikler nispeten küçüktür ve çabuk geri döner. Uzamış uyku yoksunluğu çalışmalarında (205 saat veya daha fazla) hafif nistagmus, ellerde tremor, konuşmada telaffuz bozuklukları ve ptozis bildirilmiştir (32). Korneal

refleks tembelliği, hiperaktif kusma refleksi, hiperaktif derin tendon refleksleri ve artmış ağrı hassasiyeti gibi bulgular daha aşırı uykusuzluklarda bildirilmiştir (33). Tüm bu değişiklikler, telafi uykusundan hemen sonra kaybolur.

Uyku kaybında karakteristik EEG değişiklikleri olur. Birkaç çalışmada, uyku kaybı süresince alfa dalgalarında lineer bir azalma bildirilmiştir. Bir çalışmada, 24 saat uykusuzluk sonrası denekler, 10 saniyeden daha fazla alfa ritmini devam ettirememiştir. 72 saat uykusuzluktan sonra bu süre 4-6 saniyeye; 120 saat uykusuzluk sonrası ise 1-3 saniyeye düşmüştür. Diğer bir çalışmada da, deneklerin gözleri kapalı tutularak EEG kayıtları yapılmıştır. EEG'deki alfa paterninin süresi, uykusuzluğun erken döneminde % 65 iken, 100 saat uykusuzluk sonrası bu oran % 30'a düşmüştür. Uyanıklık EEG'sindeki delta ve teta aktiviteleri de % 17 ve % 12' den sırasıyla % 38 ve % 26'ya yükselmiş, beta aktivitesinde ise bir değişiklik bulunamamıştır (34).

2.8.2.2. Otonomik Değişiklikler

İnsanlarda uyku yoksunluğuna bağlı otonom sinir sistemi ile ilgili değişiklikler azdır. Çalışmaların çoğunda sistolik ve diastolik kan basıncı, parmak nabız hacmi, kalp hızı, solunum frekansı ve tonik ve fazik deri iletkenliğinde bir değişme saptanmamıştır (21). Çeşitli çalışmalarda uyku yoksunluğu sırasında vücut ısısında 0.3 ile 0.4 °C lik küçük düşüşler bulunmuştur (35). Bunun yanında uyku kaybının hipoksi ve hiperkapniye yanıtta % 20' lik bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (36, 37, 38). Bu değişiklikler gelişen bir sistem iflasının erken bulguları olmaktan çok, geçici bir "set-point" değişikliği gibi yorumlanmaktadır.

2.8.2.3. Biyokimyasal Değişiklikler

Çeşitli çalışmalarla insanlarda uykusuzlukla gelişen biyokimyasal değişmeler incelenmiştir. Genellikle plazma kortizolünde (çalışmaların %73'ünde), epinefrin ve ilişkili bileşiklerinde (çalışmaların %80'inde), katekolamin sekresyonunda, hematokrit değerinde, plazma glukozunda, kreatinin'de (insan çalışmalarının

%83'ünde) ya da magnezyum değerlerinde uyku kaybı süresince değişiklik saptanmamıştır (21).

Kan komponentlerinin analiz sonuçları büyük ölçüde idrar komponentleriyle paralellik gösterir. İnsanlarda sürrenal veya cinsiyet hormonlarının hiçbirinde (kortizol, epinefrin, norepinefrin, LH, FSH, testosteron ve progesteron dahil) uykusuzluk süresince artış görülmemiştir (39). Tiroid hormonlarında muhtemelen sürekli uyanıklığa bağlı olarak artan enerji ihtiyacına ikincil olarak artış bildirilmiştir (40). Prolaktin ve büyüme hormonu gibi sirkadien ritimleri açısından uykuya bağımlı olan hormonlar, uyku kaybı süresince salınımlarının periyodik paternlerini kaybederler (16). Uyku kaybı veya selektif NREM uykusu yoksunluğundan sonraki telafi uykusunda büyüme hormonunda geri tepmeler (rebound) bildirilmiştir (41). Ayrıca, uyku yoksunluğu sırasında melatoninin arttığı tespit edilmiştir (42).

Uyku yoksunluğun organizma üzerine etkileri üç şekilde incelenmektedir

Total uyku yoksunluğu

Parsiyel uyku yoksunluğu

Selektif uyku yoksunluğu

2.8.3. Total Uyku Yoksunluğu

Total uyku yoksunluğu süresine göre total uyku yoksunluğu (40 saat ve daha az süreli) ve uzamış total uyku yoksunluğu (40 saatten uzun süren kesintisiz uyanıklık) olarak ikiye ayrılmaktadır. Uzamış total uyku yoksunluğu da kendi içinde hafif (41-72 saat), orta dereceli (73-120 saat) ve ileri derecede (120 saatten fazla) olmak üzere üçe ayrılmıştır (43).

2.8.4. Parsiyel Uyku Yoksunluğu

Total uyku zamanında, uyku dönemlerine spesifik olmayan azalmalara, parsiyel uyku yoksunluğu denir. Bu tip uykusuzluk, gerçek hayatta en sık karşılaşılan uykusuzluk şeklidir. Kısa ve uzun süreli olmak üzere incelenir.

2.8.4.1. “Kısa-Dönem” Parsiyel Uyku Yoksunluğu

Birçok çalışmada, bir veya iki gece sürdürülen kısmi uykusuzluğun performans ve uyku değişkenleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bir gece için dört saatlik uykuya izin verilen bir çalışmada, ertesi gün deneklerde performans azalması bulunmamasına rağmen, “Multiple Sleep Latency Test” gün içi uykululuk düzeyinde artış bulunmuştur (44). 3 saatten daha fazla uykuya izin verilen parsiyel uykusuzluk çalışmalarında, uyku dönemlerinin gece boyunca olan dağılımı nedeniyle, en çok REM ve Evre 2 uykusu görülür. NREM ise fazla etkilenmemektedir. Bir gece için uyku süresinin 2-4 saat arasına indirilmesinden sonraki telafi uykusu, normal uyku paterninden pek fazla sapma göstermez. Total uyku süresinde küçük bir artış kaydedilebilir (44, 45). Eğer *ad libitum* uykuya izin verilirse total uyku süresindeki artışın öncelikle Evre 2 ve REM uyku artışından kaynaklandığı görülür (45).

2.8.4.2. “Uzun-Dönem” Parsiyel Uyku Yoksunluğu

Uyku kısıtlaması, bir geceden daha uzun sürerse bazı kümülatif etkiler ortaya çıkabilir. Uyku dönemleri dikkate alındığında, parsiyel uykusuzluk gecelerinin sayısı arttıkça NREM hariç diğer tüm dönemlerin miktarında azalma gözlenir (21). Uyku periyotları kısaldıkça Evre 4 uyku daha belirgin hale gelir. Bir çalışmada, 8 gün süre ile gece uykusu 3 saate indirildiği zaman dahi telafi uykusunda NREM’de geri tepme (rebound) gözlenmediği bildirilmiştir (46). 42 gün süresince 6 saatlik uyku periyotları, gündüz ölçümlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (47). Uyku süresinin 5,5 saate indirildiği bir çalışmada, 60 günlük takip sonucu ancak son iki haftada, dikkat performansında

bir miktar düşüş bildirilmiştir. NREM uyku periyodunun başlangıcına doğru kaymış ve REM uyku % 25 azalmıştır (48).

Parsiyel uyku kaybı çalışmaları, 8 saat uyuyan erişkinlerde 2-3 saat kronik azalmanın tolere edilebileceğini göstermektedir. Performans ve dikkat azalmalarının 5 saatten daha kısa uyku periyotları ile ortaya çıktığı, fakat daha uzun süreli uyku sağlandığında herhangi bir parametrede değişme olmadığı yönünde fikir birliği vardır (21). Bir başka görüşe göre de, insanlarda 24 saat için temel uyku ihtiyacı 4 saattir (49).

2.8.5. Selektif Uyku Yoksunluğu

Bu tür çalışmalarda uykunun bir veya birkaç dönemi selektif olarak elimine edilmeye çalışılır. Selektif yoksunluk çalışmaları daha çok, REM ve NREM uykusunun işlevsel önemini araştırmayı hedeflemiştir. Denekler uykunun belli bir dönemine girdiklerinde uyandırılarak, o dönemin uyunması engellenir. Bu çalışmalar REM döneminin tanımlamasından sonra başlamıştır. REM uyku yoksunluğunun; saldırganlık, artmış seksüel ve beslenme davranışlarını ortaya çıkardığı bildirilmiştir (48).

Selektif NREM baskılanması çalışmaları çok daha az sayıdadır. Baskılanma sırasında deneklerin NREM' e girme eğilimlerinin artmasına ve telafi uykusunda belirgin NREM geri tepmeleri (rebound) izlenmesine rağmen, gündüz aktivitelerinde ölçülebilir bir değişme saptanamamıştır (35).

2.9. Gözün Genel Yapısı

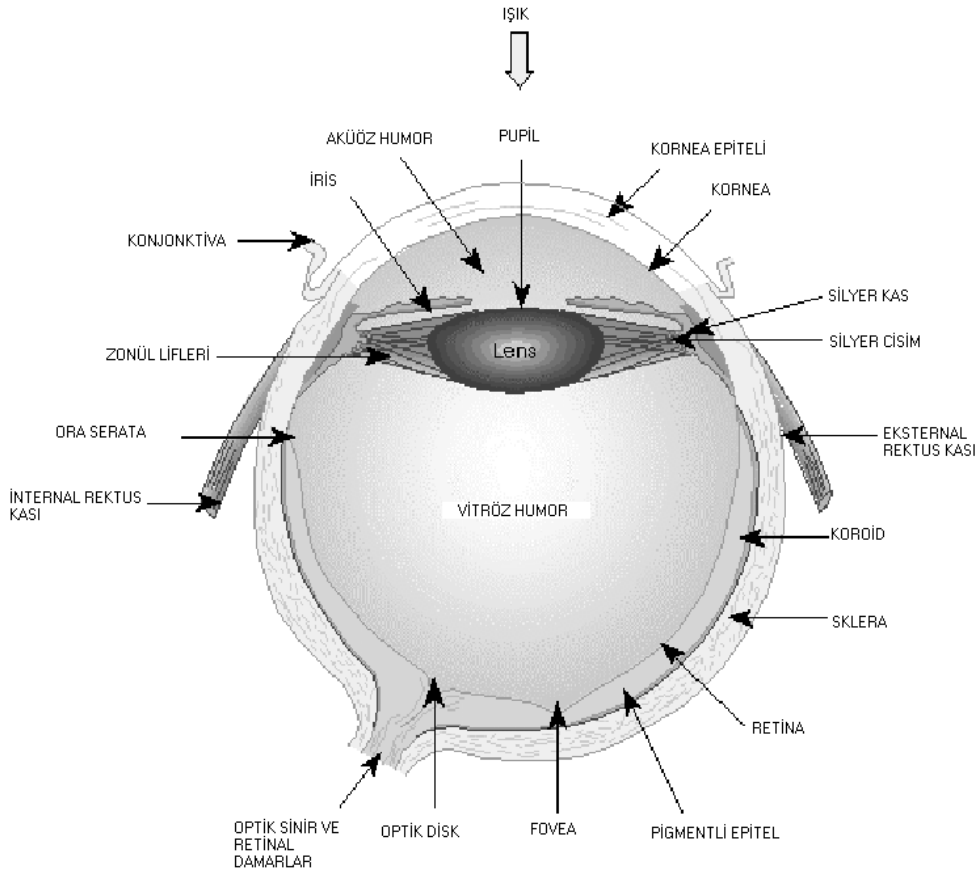
Göz, görme ve fotoresepsiyon için ileri derecede özelleşmiş bir organdır. Her bir göz küresi üç ayrı tabaka ile çevrilmiştir. Sklera adını alan dış tabaka sıkı bağ dokusundan oluşmuştur. Sklera ön 1/6'sı ışığa geçirgen korneadır. Korneadan ışık göze girer. Skleranın iç tarafında yoğun pigmentli tabaka olan koroid bulunmaktadır. Koroid içerisinde, göz küresindeki yapıları ve retinadaki

fotoreseptör hücreleri besleyen çok sayıda kan damarları yerleşmiştir. Gözün en iç tabakası ışığa duyarlı retina tabakasıdır. Retina gözün arka 3/4'ünü sınırlamaktadır. Retinanın ışığa duyarlı hücreleri ora serata adı verilen bölgede sonlanır. Ora seratanın ön bölümünde retina ışığa duyarlı değildir (50).

Göz aynı zamanda üç boşluk içermektedir; anterior kamara, kornea ile iris arasında bulunur; posterior kamara, iris ile lens arasında yerleşmiştir; vitröz kamara ise, jelatinimsi vitröz cisimciği içerir ve lens ile retina arasında bulunmaktadır. Anterior ve posterior kamaralar, aküöz humor adı verilen sıvı bir madde ile doludur. Bu sıvı, irisin arkasında yer alan siliar proses tarafından devamlı bir şekilde üretilip, posterior kamaradan anterior kamaraya geçer ve buradan venler yoluyla direne olur.

Retina, fotoreseptör hücre (çubuk ve koni hücreler) tabakasını içermektedir, bu hücreler lensten geçerek gelen ışığa duyarlıdır. Aferent (duyu) sinirleri retinadan ayrılarak ışık impulslarını fotoreseptör hücrelerden optik sinir yoluyla görmenin algılanması için beyne iletirler.

Gözün arka bölgesi makula lutea adı verilen sarımsı renkte pigmentli bir nokta içermektedir. Makula luteanın merkezinde fovea sentralis adı verilen bir çöküntü bulunmaktadır. Fovea sentralisin merkezi, kan damarları ve fotoreseptör rod hücrelerini içermez ancak yoğun koni hücrelerine sahiptir (51).



Şekil 2.11. Gözün genel yapısı (52).

2.9.1. Gözün Fonksiyonel İlişkileri

Her bir göz küresi ön yüzeyde göz kapakları ile örtülü olup göz kapaklarının kenarında kirpikler adı verilen ince kıllar yer almaktadır. Bu yapılar gözleri yabancı cisimlerden ve fazla ışıktan korumaktadırlar. Gözün üzerinde yerleşen gözyaşı bezleri (lakrimal bezler) devamlı bir şekilde gözyaşı üretirler. Gözyaşı, göz küresi ve göz kapaklarının iç yüzeyine göz kırpmalar esnasında yayılmaktadır. Gözyaşı salgısı mukus, tuzlar ve antibakteriyel lizozim enzimi içermektedir. Bu salgının fonksiyonu göz yüzeyini temizlemek, nemlendirmek, kayganlaştırmak ve korumaktır.

Aküöz humor, gözün anterior ve posterior kamaralarını doldurur, damarsız yapıları olan kornea ve lens ile temas halindedir, bu yapıların beslenme ve oksijenlenmesine katkıda bulunur. Vitröz kamara lensin arka tarafında bulunur ve

vitroz cisim adı verilen jelatinöz bir madde ile doludur. Bu madde ışığı iletir, göz içi basıncı oluşturur ve gözün pigment tabakasına karşı retinayı yerinde tutar.

Retina ışığa duyarlı olup, ganglion hücreleri, bipolar hücreler ve fotoreseptör hücreler olan, çubuk ve koni hücrelerini içermektedir. Çubuk ve koni bipolar hücreler ile sinaps oluştururlar. Bipolar hücreler, reseptör hücreleri gangliyon hücrelerine bağlarlar. Gangliyon hücrelerinden ayrılan aksonlar optik papilla (optik disk) arkasında birleşirler ve gözü optik sinir olarak terk ederler. Optik papilla aynı zamanda kör nokta olarak bilinir, çünkü bu bölge fotoreseptör hücrelerine sahip değildir. Çubuk ve koni hücreleri koroid tabakasına bitişik olarak yerleştikleri için ışık huzmeleri öncelikle gangliyon ve bipolar hücre tabakalarını geçmek zorundadırlar ve daha sonra fotosensitif hücrelere ulaşarak onları takip ederler. Koroidin pigmentli tabakası retinaya bitişik olarak yerleşmiştir ve ışık huzmelerini absorbe eder ve böylece ışığın retinadan geri yansımaya engel olur (51).

2.9.2. Gözyaşı Bezi (Lakrimal Bez)

Göz yaşını salgılayan lakrimal bezler, çok sayıda tübüloasinar bezlerden meydana gelmiştir. Salgı asinuslarının şekil ve büyüklükleri değişmektedir, seröz tip bezlere benzerler, bununla beraber lümenleri daha geniştir. Bazı asinusların lümeninde, hücrelerin dışı doğru düzensiz çıkıntıları görülebilir. Asinus hücreleri açık renkte boyanırlar, piramidaldan daha prizmatik hücreler olup büyük salgı granülleri ve lipid damlacıkları içerirler. Miyoepitelial hücreler her asinusu dıştan sararlar.

Küçük, lopçuklararası boşaltıcı kanallar basit kübik veya prizmatik epitel ile döşelidir. Daha büyük, lopçuk içi kanallar ve lopçuklar arası kanallar iki tabakalı alçak prizmatik hücreler ile veya psödostratifiye epitel ile döşelidirler. Lopçuklar arası bağ dokusu dağınık halde düzenlenmiştir, fazla miktarda olan kanallar bağ dokusu içerisinde yağ hücreleri bulunmaktadır (50).

2.10. Kornea

2.10.1. Kornea Anatomisi

Kornea gözün ve optik sistemin önemli bir parçası olup korneaskleral bileşke veya limbus denilen geniş zonu ile skleraya birleşen ve eğrilik yarıçapı skleradan küçük olduğundan dışarıya saat camı gibi çıkıntı yapan, saydam avasküler bir dokudur (53, 54, 55, 56).

Korneanın koruyucu fonksiyonlarından ve optik özelliklerinden bir kısmı konjonktiva ve gözyaşı bezleri gibi çevre dokular tarafından sağlanır. Her göz kırpmaya hareketi ile kornea'nın ön yüzeyine yayılan gözyaşı filmi düzgün bir kornea yüzeyi sağlar.

Korneanın arka yüzeyi dairesel olmakla birlikte, ön yüzü limbus'un yukarıda ve aşağıda daha çıkıntılı olmasından dolayı ovaldir (53, 55, 56). Doğumda kornea 9-10 mm çapındadır. Yetişkin korneasının ön yüzünün yatay uzunluğu ortalama 11,8 mm olup dikey derinliği 2,7-3,4 mm arasında değişir (57). Ön yüzün dikey uzunluğu 10,5-11,7 mm olup konvektir. Arka yüzey 11,7 mm çapında ve konkavdır (58).

Korneanın kırma gücü korneanın eğrilik yarıçapı 6,8-7,84 mm arasında değişmektedir. Periferinde kornea eğrilik yarıçapı, görme aksının 25 derece temporalinde 7,35-8,44 mm arasındadır (56). Arka yüzeyin eğrilik yarıçapı 6,5-7 mm arasındadır (55, 58).

Kornea ön yüzü periferde doğru gittikçe düzleşir, santral korneada 3-4 mm' lik bir bölge sferiktir. Kornea eğrilik yarıçapı yaşla değişir. Bebeklikte oldukça sferiktir. Çocukluk ve ergenlik çağında kurala uygun astigmatizmaya dönüşür. Orta yaşlarda tekrar sferik olur ve yaşlılıkta kurala aykırı astigmatizma gelişir (56).

Merkezi kornea kalınlığı ortalama $0,56\pm0,8$ mm (görme aksına 25 derece temporalde) olup santralinde $0,50-0,52$ mm' ye kadar düşer. Kornea kalınlığı büyük ölçüde kornea hidrasyonu ile sağlanır. Kornea kalınlığı gözler bir süre kapalı kaldıktan sonra, örneğin uykudan sonra en fazladır. Gözler açıldığında ve havanın dehidrasyonu etkisiyle karşı karşıya kalındığında kalınlık yavaş yavaş azalır. Santral kornea kalınlığı ile santral kornea kurvatürü arasında pozitif ilişki bulunmaktadır. Düz korneaların santral kalınlığı daha büyüktür. Kornea kalınlıkları ile cinsiyetin arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca kornea kalınlığı yaş ile birlikte hafifçe artmaktadır (57).

Gözün en önemli kırıcı yüzeyi olan kornea, oküler dış yüzeyin % 7' sini oluşturmaktadır olup 5 tabakadan oluşmuştur. Bunlar; epitel, Bowman tabakası, stroma, Desmets membranı ve endotel' dir (59).

Epitel: Korneanın en dış tabakasıdır ve tüm kornea kalınlığının % 10' unu teşkil eder. Keratinize olmayan sekresyon yapmayan 5-7 sıra hücre tabakasından oluşur. Periferde daha kalınlaşır ve 10 veya daha fazla hücre sırasına sahip olur (55,56).

Kornea epitelini üç farklı hücre grubundan oluşturur; kanat ve bazal hücreler. Bütün yüzeyel hücrelerde mikrovillus adı verilen yüzeyel çıkıntılar vardır. Mikrovilluslar sayesinde yüzey alanı artırılır ve daha fazla alanda mukus birikimi sağlanır. Böylece hava ile kornea arasında daha düzgün yüzey sağlanır.

Epitelin orta tabakasında kanat hücreleri bulunur. Kanat hücreleri bazal hücrelerle yüzeyel hücreler arasındaki geçiş hücreleridir. Oldukça yoğun sitoplazma, konveks ön yüzey ve yassı çekirdek içerirler. Birbirlerine ve yüzeyel hücrelere desmozomlarla bağlanmışlardır.

Bazal hücreler bazal membran üzerinde tek sıra dizilmiş prizmatik hücrelerdir. Bu hücreler yüzey epitelinin kaynağıdır. Bazal hücreler yüzeye doğru ilerledikçe, yüzeyel hücreler deskuamasyona uğrarlar. Bu göç sırasında sitoplazmik organellerde gittikçe azalma olur. Epitel hücresinin ömrü yaklaşık 3-7 gündür (56, 57).

Elektron mikroskopisinde kornea yüzeyi düzensiz poligonal hücreler şeklinde görülür. Bu hücreler küçük ve büyük hücreler veya karanlık ve aydınlık hücreler olarak ayrılabilir. Daha küçük aydınlık hücreler genç hücrelerdir, kornea yüzeyine geldiklerinde renkleri koyulaşır. Büyük, karanlık hücreler ise olgun, yaşlı hücrelerdir ve gözyaşına dökülmek üzeredirler. Yüzeylerinde az sayıda mikrovillus vardır. Aydınlık genç hücrelerin yüzeyleri ise çok sayıda mikrovillusla kaplıdır (58, 56, 57).

Korneanın yeni epitel hücrelerin kaynağı olarak limbustaki kök hücreleri gösterilmiştir. Periferik epitelin proliferasyon potansiyelinin santral epitelinden daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (60).

Bazal membran, üzerinde bazal hücrelerin sıralandığı yaklaşık 40-60 nm kalınlığında bir membrandır ve bu hücrelerin ekstraselüler sekresyon ürünüdür. Elektron mikroskopisinde önde açık bir band (lamina lusida) ve arkada karanlık bir band (lamina densa) olarak görülür. Biyokimyasal yapısı derinin bazal laminasına benzer. Tip VII kollajen, laminin, heparan sülfat, proteoglikon, fibronektin ve fibrin içerir. Bazal membran epitel bütünlüğü için çok önemlidir. Kornea epiteli, bazal membranı olmadan altındaki stromaya tutunamaz (56).

Bowman tabakası: Epitel bazal membranı ve selüler stroma arasında yer alan ince kollajen fibrillerden oluşan aselüler bir tabakadır. Kalınlığı 8-16 mikrometre arasında değişir (57). Bowman tabakasının fibrilleri arkada ön stromaya girer. Kollajen fibrilleri stromanın kilere oranla daha küçük ve daha az yoğunluktadır (61). Bowman tabakasının yaralandığı zaman rejenerasyon özelliği yoktur. Yara iyileşmesi sırasında ince bir tabaka oluşur ama bu tabaka orijinal kalınlığa ulaşmaz (57, 55, 56). Başarısız penetran keratoplasti ve epikeratoplasti sonrası ile keratokonusta bowman tabakası anormalileri sıkça görülür (57).

Stroma: Kornea stroması kornea kalınlığının % 90' ını oluşturur. Santraldeki kalınlığı 0,5 – 0,54 mm iken periferde 0,9 mm' ye kadar çıkabilir. Başlıca kollajen lifler, stromal hücreler ve ekstraselüler matriksten ibarettir.

Tip 3 kollajen lifler yüzeye paralel, düzenli 200-250 lamel halinde dizilmişlerdir. Lameller hem birbirlerine, hem de kornea yüzeyine paralel olarak limbustan limbusa uzanırlar. Sonra korneanın çevresini sarar veya büyük lifler oluşturmak için birleşebilirler. Kollajen lifler ön stromada 90° den az, arka stromada hemen hemen dik olarak, birbirlerine değişik açılarla yönelmişlerdir (55, 56, 58). Arka 2/3 stromada lameller yapı oldukça düzenlidir. Bu düzenlilik ışığın distorsiyone olmadan geçişini sağlar (62). Bunun yanında ön 1/3' de hafif düzensiz yapı vardır. Kollajen liflerinin çapı normalde 21-65 nm arasındadır ve perifere doğru kalınlaşır. Santral korneada lifler eşit aralıklarla ortalama 4-12 nm olacak şekilde ayrılırken periferde lifler arası mesafe artar.

Lifler; kondroidin sülfat ve keratan sülfattan oluşan glikozaminoglikan matriksi içindedirler. Keratan sülfat, kondroidin sülfat' a oranla 3 kat daha fazla miktarda bulunur. Kornea santralinde keratan sülfat çok fazladır, kondroidin sülfat ise azdır. Perifere gidildikçe keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin sülfat artar. Kollajen liflerinin düzenli bir şekilde dizilmesi muhtemelen stroma matriksi içerisindeki glikozaminoglikan konsantrasyonlarıyla belirlenmektedir (56, 57).

Stroma ödeminde kollajen liflerinin boyutları artmaz, etrafındaki matriksin hacmi, dolayısıyla kollajen lifler arasındaki aralık artar. Kollajen liflerinin düzenli yapısı bozulur ve stroma opaklaşır. Yara iyileşmesi sırasında, kornea skar dokusunda keratan sülfat miktarı azalır, su miktarı artar. Yine de bu sırada normal korneada bulunmayan dermatan sülfat ve heparan sülfat keratositlerce sentezlenebilir. Dermatan sülfat kornea skarlarında ve sklerada mevcuttur (56, 57).

Stromanın hücresel içeriğini keratositler (fibrositler), lökositler, lenfositler, makrofajlar ve monositler oluşturur. Keratositler lameller arasına yerleşmişlerdir. Kollajen ve proteoglikan sentezleyerek stromanın yapısını devam ettirirler (62,

63). Stromada travma olduğunda keratositler yara alanına göç ederler ve fibroblastlara dönüşürler. Kollajen sentezleyerek skar oluşumuna yardım ederler.

Desement membranı: Endotel hücrelerinin bazal membranı olup endotel hücreleri tarafından salgılanır ve periferik limbusta “Schwalbe çizgisinde” sonlanır. Doğumda 3-5 nm kalınlığında olup yaşam boyunca kalınlığı artar. En fazla 8-12 nm’ ye kadar ulaşır (64). Bowman tabakası gibi tip IV kollajenden oluşmuş, kısa düzenli kollajen lif tabakasından meydana gelir. Bowman tabakasından farklı olarak bu filamanlar birbirlerine özel olarak, hegzogonal yapı oluşturacak şekilde, nodüler kalınlaşma oluşturarak bağlanırlar. Desement membranı stromaya çok kısa liflerle, gevşek olarak bağlanmıştır. Bu nedenle cerrahi sırasında kolayca ayrılabilir. İnflamasyon, travma ve genetik bozukluklarda endotel uyarıldığı zaman tip I kollajen sentezlenerek çok miktarda anormal bazal lamina oluşur. Bu durum desement membranın kalınlaşmasına yol açar. Desement membranı proteolitik enzimlere çok dirençlidir. Şiddetli kornea ülserlerinde epitel ve stromanın harabiyetinden sonra intakt olarak kalır. Desement membranı lökosit ve kan damarlarının stromaya geçmesini önler, ancak sıvı ve küçük molekülleri geçirir (55, 56, 57, 58).

Endotel: Korneanın en arka kısmında yer alan endotelin primer fonksiyonu korneayı dehidrate etmektir. Desement membranın gerisinde, yassı altıgen şeklinde hücrelerden oluşan tek sıralı bir hücre tabakasıdır. Doğumda 10 µm yüksekliğinde ve küp şeklindedir, zamanla yassılaşıp ve erişkinde 4 µm’ ye inerler. Doğumda yaklaşık 400.000-500.000 endotel hücresi vardır (56, 57). Endotelin mitotik aktivitesi yoktur. 6. ve 7. dekata kadar progresif endotel kaybı olur (65). Közer et al. 102 olguluk serilerinde kornea hücre sayısının yaşla birlikte azaldığını ve bu azalma ile pleomorfizmin 50 yaşın üzerinde daha da belirgin olduğunu göstermişlerdir (66). Bu azalma sonrasında hücrelerin boyutlarında ve şeklinde değişim olup, daha pleomorfik olur ancak yoğunluk hemen hemen aynıdır. Erişkinde mm² de yaklaşık 2500-3300 hücre vardır. Kayıp hücre alanları, komşu hücrelerin genişleyerek bu bölgeyi doldurmak için yayılmaları ve

metamorfizm ile kapanır. Endotel hücreleri çok fazla genişlememelerine rağmen mm^2 de yaklaşık 2500-3300 hücre vardır.

Endotel hücrelerinin büyük çekirdekleri vardır. Sitoplazmalarında çok sayıda mitokondri, belirgin endoplazmik retikulum ve golgi cisimi bulunur. Transport, sentez ve sekresyon aktiviteleri yüksek hücrelerdir.

Endotel hücreleri desement membranına sıkıca bağlıdırlar. Bunun yanında hücreler sıkı bağlantı kompleksleri ve neksus tipi bağlantılarla birleşmişlerdir. Elektron mikroskopide apikal sıkı bağlantı komplekslerinin daha çok makula okludensler olduğu gösterilmiştir. Bunlar endotele bariyer özelliği kazandırır. Neksuslar ise apikal membranda bulunurlar ve bariyer etkisinden çok hücreler arası ilişkiyi sağlarlar (55, 56, 58).

2.10.2. Kornea Metabolizması ve Beslenmesi

Kornea metabolik olarak aktif hücrelere (epitel, keratosit, endotel) sahiptir. Bu hücrelerin fonksiyonları için gerekli olan temel maddeler glukoz, oksijen, vitaminler ve aminoasitlerdir.

Oksijen gözyaşından temin edilen tek metabolik komponenttir. Bütün diğer temel metabolitler kamaralar sıvısından sağlanır (56, 58). Açık gözde atmosferik oksijen gözyaşı tabakasında çözünür ve difüzyon ile kornea epiteline geçer. Göz kapaklarının uzun süre kapalı (>5 dakika) tutulmasıyla gözyaşındaki oksijen basıncı 155' ten 57 mm Hg' ya düşer (67). Bu durumda epitelin oksijen ihtiyacı palpebral konjonktival kan damarlarından karşılanır (68). Kornea ödeminin önlenmesi için gerekli olan minimum oksijen basıncı 23 mm Hg olarak belirlenmiştir ancak bu değer kişilere göre farklılıklar göstermektedir (69).

Kamaralar sıvısı ve limbal damarlardan da bir miktar oksijen geçişi söz konusudur. Kamaralar sıvısındaki oksijen basıncı 30-40 mm Hg kadardır ve epitelin metabolik ihtiyacını karşılamaya yetmez. Katarakt cerrahisinden sonra

kamaralar sıvısında oksijen basıncı artar. Bu, lensin oksijeni metabolize edici etkisinin yok olmasına bağlıdır. Böylece afak gözlerde kamaralar sıvısındaki oksijen, gözyaşındaki oksijeni destekler (55, 56).

Kornea hücrelerinin metabolik aktiviteleri sürekli glukoz teminini gerektirir. Enerjinin çoğu glukoz ve glikojen katabolizması ile sağlanır. Glukozun büyük kısmı kamaralar sıvısından, % 10 veya daha azı ise limbal damarlar ve gözyaşından elde edilir.

Korneadaki glukoz fosforlanarak glukoz 6 fosfat oluşturur. Bir miktarı glikojene dönüştürülerek epitel glikojen granülü olarak depolanır. Bu glikojen depoları hipoksi, travma gibi yeterli glukozun sağlanamadığı durumlarda kullanılır. Fakat glukoz 6 fosfatın büyük bir bölümü aneorobik ve aerobik şant, heksoz monofosfat şantı gibi farklı yollarla metabolize edilir.

Laktatın atılması kolay değildir. Yüzeyel epitel hücrelerin bariyer özelliği laktatın gözyaşına geçmesini engeller. Bu yüzden stroma ve endotelden difüzyon ile kamaralar sıvısına atılır.

Aerobik şantta gözyaşından gelen atmosferik oksijen, Krebs' s siklusunda glikolitik pirüvat, karbondioksit ve suya dönüştürülür. Aerobik şantla 36 mol ATP oluşturulurken epitel glukozunun % 15' i kullanılır. Sonuçta epitelde mitokondrilerin relatif seyrek olmasına rağmen aerobik yolla, anerobik yola oranla 3 kat daha fazla enerji elde edilir (56, 70).

Krebs' s siklusu ile oluşan karbondioksit, endotel ve epitelden difüzyon ile kolayca atılır ve endotelde bikarbonata çevrilir. Böylece iyonik transport için gerekli olan bikarbonat sağlanmış olur. Bikarbonat, kornea stromasının hidrasyonunu sağlayan temel bir faktördür.

Normalde kamaralar sıvısından glukoz alınması ile laktatın atılması arasında bir denge vardır. Hipoksi ve başka korneal stres durumlarında pirüvatın krebs

siklusuna girişi azalır, laktat fazla üretilir. Korneada laktatın birikimi lokalize stromal asidoza ve ozmotik yükün artmasına neden olur. Bu etkilerin sonucunda epitel ve stroma ödemi oluşur ve endotelin morfolojisi ve fonksiyonu değişir (56, 71).

Endotel de aynı aerobik ve anaerobik yollardan enerji sağlar, ancak aktivitesi daha düşüktür. Epitelden farklı olarak oksijen ihtiyacını kamaralar sıvısından sağlar. Normal endotel fonksiyonu için glutasyon da gereklidir. Işığın etkisiyle oluşan toksik peroksitler ve serbest radikallerin atılmasına yardımcı olur (71).

Heksoz monofosfat şantı ile hem normal, hem de hipoksik durumlarda bir miktar glukoz metabolize edilir. Bu yolla 6 karbonlu heksoz (glukoz 6 fosfat ve 6 fosfoglukonat), 5 karbonlu pentoza (ribulaz 5 fosfat) dönüştürülür ve bu tekrar glikolitik yola girer. İndirgenmiş nikotinamid adenosin dinükleotit fosfat ve karbondioksit üretilir. Minimal bir ATP kazancı olur. Bu ürünler yağ asidi, nükleik asit ve protein sentezi için kullanılır (56, 70).

Kornea epitelinde sorbitol yolu gösterilmiştir. Bu yolla glukoz, sorbitol ve fruktoza dönüştürülür (72). Bu özellikle aşırı hücre sel glukoz konsantrasyonu varlığında önemlidir. Fruktoz, fruktoz 6 fosfata çevrilerek glikolitik yolda kullanılır. Hücre duvarı sorbitole geçirgen olmadığından molekül hücre içinde birikir ve ozmotik hücre hasarı yapar. Bu yolun diyabetes mellitusta lens ve sinirleri etkilediğine inanılmaktadır, ancak diyabetlilerde kornea epitelinde sorbitol miktarı oldukça düşüktür (0,6 µm/g).

2.10.3. Kornea Fizyolojisi

Kornea gözün temel refraktif elemanıdır. Kornea görevini tam olarak yapabilmesi için düzgün yüzeyini ve saydamlığını devam ettirmelidir. Kornea epiteli ve endoteli, stromanın ekstraselüler matriksi ile fizyolojik, biyokimyasal ve biyofiziksel ilişkilerle bu saydamlığı ve kornea kalınlığını korurlar.

2.10.3.1. Normal Korneanın Optik Özellikleri

Kornea refraktif imajın retina üzerine odaklanmasında önemli rol oynar. Toplam kornea kırıcılığı ortalama 42,3 diyopri olup bu gözün toplam kırıcılığının % 70' sidir. Kornea ön yüzünün santral eğrilik yarıçapı 7,8 mm olup bu 48,2 diyoprilik güce denk gelir. Bu yüzey eğriliğinin yanında hava (n=1,00) ve kornea (n=1,376) arasındaki refraktif indeks farkı da önemlidir. Buna zıt olarak korneanın arka yüzeyinin eğrilik yarıçapı 6,8 mm olup bu 5,9 diyoptrilik negatif bir güç oluşturur. Kornea ve kamaralar sıvısı arasında minimal bir refraktif indeks farkı vardır (1,376 – 1,336).

Normal kornea asferiktir. Perifere doğru, özellikle nazal tarafta düzleşir. Bu en iyi kornea yüzeyinin haritalandığı topografi ile gösterilir. Normal, düzenli santral topografinin bozulması, görme keskinliğinde belirgin değişmelere yol açar, gözlüklerle düzeltilmeyen düzensiz astigmatizma oluşur. Sert kontakt lensler altında biriken gözyaşı ile ön korneal yüzeydeki defektleri kapatarak düzensiz astigmatizmayı elimine ederler ve görme keskinliğinde artışa neden olurlar. Yumuşak kontakt lensler kornea ön yüzey şekline uyarlar ve astigmatik düzeltmeyi sert lensler kadar etkili düzeltemezler (70).

2.10.3.2. Epitel Fizyolojisi

Kornea epitelinin bariyer özelliği kornea saydamlığının devam ettirilmesi yanında enfeksiyon ajanlarına karşı korunmayı da sağlar. Prekorneal gözyaşında bulunan immunoglobulinler, lizozim ve laktoferrin de enfeksiyonda koruma için önemlidir (72). Buna rağmen normal epitel bariyer fonksiyondaki herhangi bir bozukluk mikrobik ve enflamatuvar ajanların korneaya girmesine yol açabilir. Epitele fiziksel travma sonrası veya kornea hastalıklarında (kuru göz v.b.) keratit sıklıkla oluşabilmektedir (70).

Kornea epitel hücrelerinin apikal membranlarının düşük permeabiliteleri ve hücreler arasındaki sıkı bağlantılar, iyonların epitelden geçmesine karşı bariyer oluştururlar. İyon akımına karşı toplam kornea direncinin % 60' ı yüzeyel epitel

hücre membranlarıyla sağlanır. Apikal hücre membranlarının sıkı bağlantılara oranla 2 kat daha etkili olması nedeniyle paraselüler yol pasif iyon geçişi için primer yoldur. Stroma hidrasyonunun kontrolünde epitelin üstlendiği aktif iyon transport rolü endotele oranla 30 kat daha azdır. Kornea epiteli kloru (Cl^-) gözyaşına gönderen ve sodyumu (Na^+) gözyaşından stromaya pompalayan aktif bir transport sistemine sahiptir. Na^+ , yüzeysel hücrelerin apikal membranlarındaki kanallarda kornea epiteline girer, ama bu membranların sodyum geçirgenlikleri düşüktür. Hücrelerin bazolateral membranlarında lokalize olan Na-K ATPaz enzimiyle Na^+ stromaya gönderilir. Cl^- ise bu oluşan elektrokimyasal gradiente karşı hücrelere doğru hareket eder ve içteki apikal hücre membranlarındaki kanallardan gözyaşına geçer. Cl^- un epitelden gözyaşına aktif transportuna siklik adenosin monofosfat aracılık eder (73, 70, 56). Transport epinefrin, serotonin ve dopamin agonistleri gibi beta adrenerjik agonistlerle düzenlenir. Bu muhtemel otonom kontrolü göstermektedir (74, 75).

Bazolateral membranda stromaya Na^+ pompalayan Na-K ATPaz kubain ile inhibe olurken, haricen uygulanan gümüş iyonu ve amfoterisin B uygulamasıyla aktive olur. K^+ bu enzim ile epitele transport edilirken, bazolateral membranda çok iletken potasyum kanallarının varlığı saptanmıştır (73). Kornea epitelindeki bu transport sürecinin işlemeyle su kornea dışına ozmotik olarak atılmaktadır (56, 70).

2.10.3.3. Endotel Fizyolojisi

Endotelin bariyer ve pompa fonksiyonu, stroma ödemi önleyerek, stromanın normal su içeriğini devam ettirmesini sağlar. Epitele oranla bariyer fonksiyonu daha düşüktür. Endotel iyonların geçişine epitele oranla 200 kat geçirgen, stromaya oranla 10 kat dirençlidir (56, 71).

Endotel hücreleri apikal sıkı bağlantılarla birleşmişlerdir. Bu bağlantılar küçük moleküller ile suyun geçişine izin verir.

İlaçlar ve irrigasyon solüsyonları bariyer fonksiyonunu bozabilir. Kalsiyumun bulunmadığı solüsyonlarla irrigasyon sonucu apikal bağlantılar bozulur ve stroma ödemi gelişir. % 0,9 NaCl ile irrigasyon, bariyer ve pompa fonksiyonunu bozarak hızla kornea ödeme neden olur. Bunun nedeni endotel fonksiyonu için gereken temel iyonların solüsyonda bulunmamasıdır.

Endotelin pH'sı 6,8-8,2 arasında iken kornea ödemi oluşmaz. Bu sınırların dışında hücreler şişer, vakuolizasyon oluşur ve kalınlık artar. Metabolik pompa inhibe edilerek veya endotel kaldırılarak korneanın saatteki kalınlaşma miktarı incelendiğinde kornea şişme miktarı saatte 127 µm, pompa inhibe edildiğinde saatte 33 µm olarak bulunması, bariyer olarak endotel hücre tabakasının önemini açıkça göstermektedir (56).

Endotel hücresinde Na^+ / K^+ transport mekanizması normal kornea hidrasyonunun devam ettirilmesinde çok önemlidir. Bazolateral membranda yerleşen pompa insanda yaklaşık milimetrekarede 4×10^9 tanedir (76). Epitelde olduğu gibi kubain ile inhibe edilirler ve kornea ödemi oluşur.

Endotelin yine bazolateral membranlarında $\text{Na}^+ - \text{H}^-$ pompası bulunur. Bu aktif Na^+ reabsorpsiyonunun, aktif H^- sekresyonu ile direkt ilişkisi olmamasına rağmen her bir H^- iyonuna karşılık bir Na^+ reabsorbe edilir (77, 56, 58).

CO_2 karbon ile anhidraz enziminin aracılığıyla su ile birleşerek karbonik asidi oluşturur. Bu da hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrılır. Bikarbonatın apikal membrandan aktif transportunu gerçekleştiren sodyum-bikarbonat pompası kornea hidrasyonunun kontrolünü sağlar (76).

Suyun stromadan kamaralar sıvısına transferi, endotelial metabolik pompa sonucu oluşan ozmotik gradient sayesinde olur. Aküöz sıvıda Na^+ seviyesi 134 mEq/L dir (71, 56).

2.10.3.4. Stroma Fizyolojisi

Kornea stroması esas olarak ekstraselüler alanlardan oluşur. Stromanın % 78' ini su oluşturur. Stroma hidrasyonu, suyun ağırlığının kuru doku ağırlığına olan oranıdır. Bu oran normalde 3,46'dır. Kornea kalınlığındaki artmayla lineer olarak artar.

$H = 8q - 0,7$ H: hidrasyon, q: kornea kalınlığı (mm) (57).

Na^+ ve K^+ stromada kamaralar sıvısına oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Fakat etkili konsantrasyonları stroma molekülleri üzerindeki iyon bağlayan aniyonik bölgeler tarafından azaltılmışlardır. Şişmiş stromadaki iyonların aktiviteleri esas olarak kamaralar sıvısı iyon konsantrasyonuyla aynıdır. Stromanın doğal yapısında suyu emme ve şişme özelliği vardır. Bu özellik ekstraselüler matriksteki proteoglikanların su bağlama kapasitelerini yansıtır. Stroma şiştiğinde kollajen liflerin çapları sabit kalır, şişme glikozaminoglikanlardan zengin olan ana maddede meydana gelir ve kollajen lifler birbirinden uzaklaşır. Çeşitli faktörler ana madde tarafından oluşturulan şişme kuvvetini etkiler. Bunlar; glikozaminoglikanlardaki negatif yükler arasındaki elektrostatik uzaklaştırıcı kuvvetler, iyonik yük nötralitesini sağlamak için gereken fazla pozitif iyonlar (Donnan etkisi), belli bir sınırın üstünde şişmeyi önleyen kornea yapısındaki mekanik sınırlama, pH ve toplam iyonik güçte değişiklik gibi kimyasal sınırlamalardır. Ana kuvvetler elektrostatik uzaklaştırıcı kuvvet ve Donnan etkisidir.

Glikozaminoglikanların stroma şişmesi üzerine başka etkileri de vardır. Glikozaminoglikanları, polimerize makromoleküller oluşturur. Bu kompleksler stroma hidrasyonuna bağlı olarak ana madde içindeki sıvı viskozitesini artırır. Sıvı akım kapasitesi normal hidrasyona yakın dokularda en fazla şişmiş veya dehidrate dokularda ise daha azdır. (56, 71).

Yapılan hesaplamalar, hücresel tabakanın intakt durumda bulunduğu sürece her bir mm Hg göz içi basıncı arttığında kornea kalınlığında sadece % 0,05 oranında azalma olduğunu göstermiştir (57). Klinik ve deneysel çalışmalar göz içi basıncı 50-60 mm Hg üzerinde olduğunda normal hidrate kornealarda epitel ödemi geliştiğini göstermiştir (78, 79). Bu ödemin endotel hücre hasarı sonucu suyun korneaya difüzyonuna bağlı olarak oluştuğuna inanılmaktadır (78). Ytteborg ve Dohlman kornea şişme basıncı ile emme basıncı arasındaki ilişkiyi belirlemişlerdir. Basit bir formülle;

$IP = IOP - SP$ IP: emme basıncı, IOP: göz içi basıncı, SP: şişme basıncı

olarak açıklanabilir (78). Normal korneada şişme basıncı 55 mm Hg olup bu değer ödem varlığında azalır (80). Buna zıt olarak stroma incilmesiyle şişme basıncı artar. Göz içi basıncı, şişme basıncını aşarsa, emme basıncı pozitif hale gelir ve sıvı intraselüler ve subepitelyal alanlarda birikir (57).

2.11. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), yüksek yapılı canlılarda önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği taşımaz (81). Oksijen radikalleri çok sayıda enzimatik ve enzimatik olmayan fiziksel / kimyasal mekanizmalarla oluşturulmalarına karşın, NO sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. Vücuda giren nitro bileşiklerinin metabolize edilmesi sırasında oluşan NO dışında, endojen NO' i oluşturan tek kaynak nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleridir. Bu enzimin nöronal (nNOS), endotel (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere üç formu bulunur (82). eNOS ve nNOS enzimleri tarafından üretilen çok düşük derişimdeki NO, sinir sistemi ve düz kaslarda hücre içi ve hücreler arası haberci molekül olarak kullanılır. Haberci molekül olarak sitoplazmik guanilat siklazı aktive ederek hücrelerde cGMP derişimini artırır. cGMP ise çeşitli enzimler aracılığı ile hücre içi kalsiyum

derişiminin düzenlenmesini sağlar. NOS' ın indüklenebilir formu olan iNOS ise başta fagositik lökositler olmak üzere çeşitli hücrelerde bulunur ve sentezi sitokinler ile bakteriyel toksinler tarafından indüklenir. İskemi ve sepsis gibi patolojik durumlarda iNOS aracılığı ile makrofaj ve hepatosit hücrelerinden salıverilen yüksek konsantrasyondaki NO toksiktir. iNOS enziminin aktivitesi kalsiyumdan bağımsız olup kontrol edilemediğinden, ortamda arjinin bulunduğu sürece aktif olup, uzun süreli ve yüksek derişimde NO sentezini katalizler. NO oldukça kısa bir yarı ömre sahip olduğundan süratle nitrit ve nitrata dönüşür (81). Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipid radikallerle hücre zarında tepkimeye girmesi NO' e antioksidan bir etki kazandırır. Süperoksit ile NO arasındaki tepkime ile oluşan peroksinitrit, hücre membranında lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre hasarına neden olur. Buna ilave olarak biyomoleküllerin nitrasyonuna da neden olmaktadır. Fizyolojik derişimde üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO' yu ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir, derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO' nun dolaylı etkilerinden sorumlu olup; hücresel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna ve nitrozasyonuna neden olarak proteinlerin / enzimlerin inaktivasyonuna neden olabilirler (82).

NO' in yetersiz yapımı hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve vazospasm gibi patolojik durumlarda rol oynayabilir. NO inhibitörlerinin verilmesi hipertansiyona yol açar. Angina pectoris tedavisinde kullanılan nitrogliserin ve nitroprussid metabolizmaları sırasında NO üretirler ve vasospazmı azaltırlar (83).

3. AMAÇ

Özet olarak; uyku yoksunluğu insanlarda bazı sosyal, psikolojik ve fizyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen ciddi sağlık sorunlarından birisidir. Bunun yanında REM uyku yoksunluğunun zihinde işlevsel bozukluklara neden olduğu, öğrenme ve hafıza üzerinde olumsuz etki oluşturduğu ve anormal davranış özelliklerini beraberinde getirdiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda tüm bu fizyolojik olaylara ilaveten REM uyku yoksunluğunun korneada kalınlaşmaya neden olduğunu ileri sürülmüştür. REM uyku yoksunluğunda kornea üzerindeki bu etkisi ve muhtemel etki mekanizmaları halen tartışma konusu olmakla birlikte literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili oldukça az çalışma vardır. Bu nedenle yapılan deneysel çalışmada, farelerde REM uyku yoksunluğunun kornea kalınlığı üzerine olan muhtemel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Denekler

Deneyde, 25-30 gr. ağırlığında toplam 24 adet erkek Swiss albino fareler kullanıldı. Deneye başlamadan 3 gün önce denekler ayrı kafeslerde standart laboratuvar koşullarında tutuldu. Deney süresince yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadı. Denekler üzerinde yapılan uygulamalar için Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu izni alındı.

4.2. Deney Grupları

Denekler her grupta 8 hayvan olacak şekilde, REM uyku yoksunluğu uygulanan (RUY), REM kontrol grubu (RK) ve kafes kontrol grubu (KK) olmak üzere rastgele üç gruba ayrıldı.

REM uyku yoksunluğu grubu (RUY) (n:8); 7 gün boyunca su tankı içerisinde 1x1 cm. boyutlarındaki platformlar üzerine konularak “flower pot” tekniği ile REM uyku yoksunluğu oluşturuldu. Platformun yerden yüksekliği 4 cm ve su seviyesi yerden 2 cm olacak şekilde düzenlendi. Su tankı ile ilgili stres etkilerini kontrol etmek için REM kontrol grubu oluşturuldu.

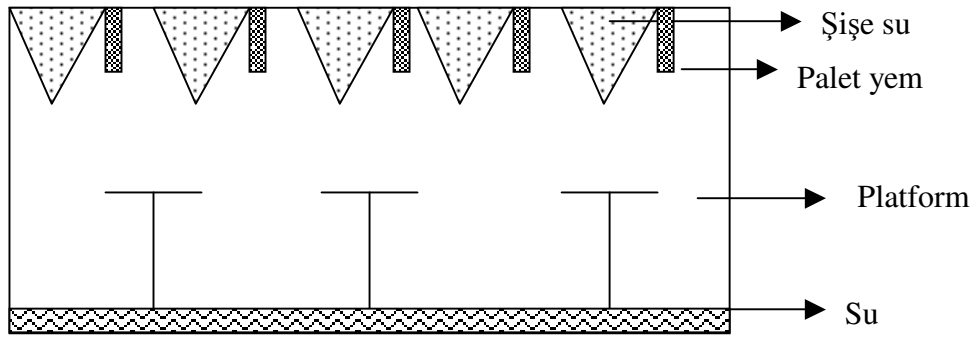
REM kontrol grubu (RK) (n:8); bu gruptaki deneklere RUY grubuna benzer şekilde 7 gün boyunca “flower pot” tekniği uygulandı. Fakat bu grupta platform boyutu 3x3 cm. olacak şekilde düzenlenerek deneklerin REM uykusunu almaları sağlandı.

Kafes kontrol (KK) (n:8); Bu gruptaki denekler, deney süresince ayrı kafeslerde tutuldu ve farelere herhangi bir deneysel işlem uygulanmadı. 7. günün sonunda, tüm gruplardaki hayvanlar derin ketamin anestezisi altında servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra farelerin kornea ve kan dokuları deneysel incelemeler için alındı.

4.3. “Flower Pot” Tekniği

“Flower pot” tekniğinde, denekler su üzerinde bulunan platformlar üzerinde tutulur. Bu platformlar REM uykusu yoksunluğu grubunda dar, REM kontrol grubunda ise geniştir. REM uykusu sırasında kas tonusu kaybedilir ve major kaslar gevşer.

Bu teknikte kullanılan düzenek, deneğin REM uykusuna geçmesine imkan tanımaz. Çünkü denekler REM uykusuna geçtiği an dar platformlardan suya düşeceklerinden REM uykusuna geçemezler. Geniş olan platformlarda tutulan denekler REM grubunun kontrolüdür ve bu gruptaki denekler REM uykusunu alırlar (84).



Şekil 4.1. ‘Flower pot’ deney düzenegi.

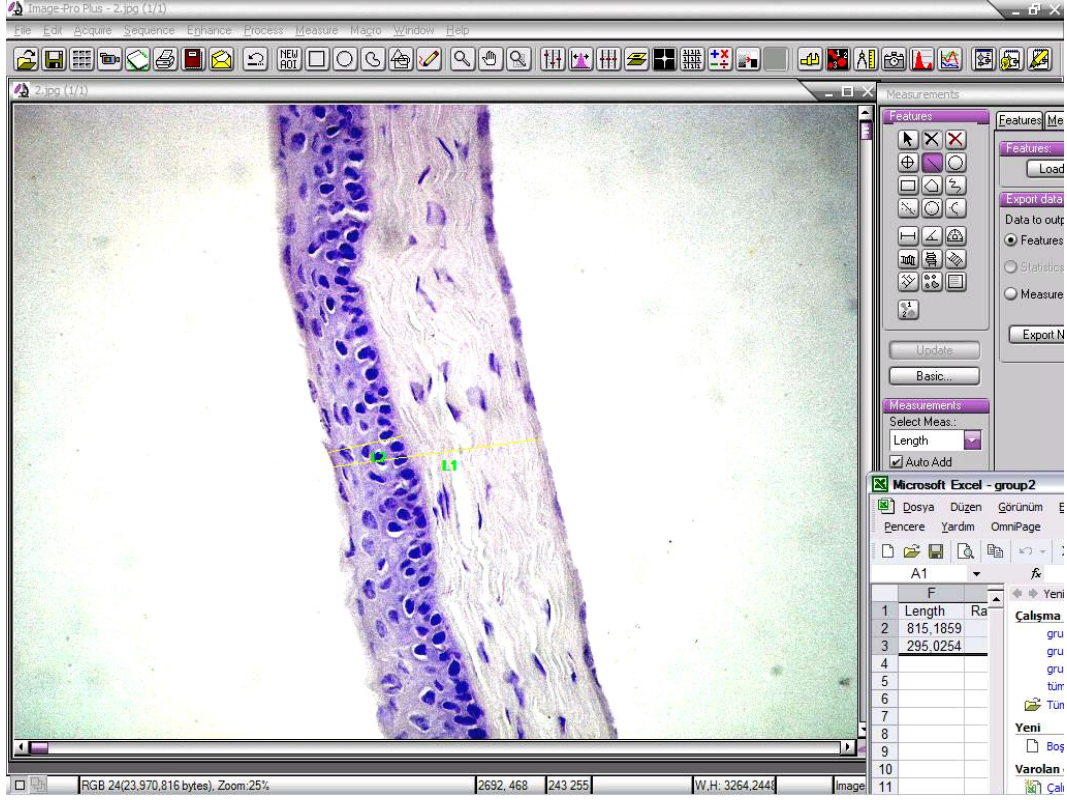
Çizelge 4.1. Deneyde kullanılan platformun ölçüleri.

Tankın yüksekliği	30 cm.
Tankın eni	30 cm.
Tankın boyu	60 cm.
Platformların yerden yüksekliği	4 cm.
Su seviyesi	2 cm.
RUY platform genişliği	1x1 cm.
RK platform genişliği	3x3 cm.

4.4. Histolojik İnceleme

Deneklerden alınan kornea örnekleri % 10' luk formalin solüsyonunda oda sıcaklığında tespit edildi. Örneklemeden bir hafta sonra tespit olmuş dokular distile su ile yıkandıktan sonra çıkan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilip parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotomda (Shandon, Japonya) 200 µm arayla alınan 5 µm kalınlığındaki her sekiz seri kesit hematoksilin ve eozin ile boyandıktan sonra preparat haline getirildi. Preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX51, Japonya) altında incelendi.

Tüm gruplara ait preparat haline getirilmiş kornea örneklerinin görüntü analiz sistemi ile kalınlıkları ölçüldü. Bu sistem görüntü analiz programı (Image-Pro Plus 5.0, Media Cybernetics, USA), kamera (Spot Insight QE, Diagnostic Instruments, USA) ve optik mikroskoptan oluşmaktadır. Bu metod uzaysal kalibrasyon işlemleri (mikron skala) ve nicel renk analizinin renk segmentasyonunun kurulumu esasına dayanmaktadır. Görüntü analiz sistemini kullanılırken sistemi kullanan kişinin deney gruplardan habersiz olması sağlanarak yanlışlık ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.



Şekil 4.2. Görüntü analiz bilgisayar programı. (Image-Pro Plus 5.0, Media Cybernetics, USA).

4.5. Plazma NO_x (Nitrit-Nitrat) Ölçümü

1 birim plazmaya 1 birim 0,3 M NaOH eklenerek oda ısısında 5 dakika inkübe edildi. Üzerine 1 birim %10' luk ZnSO₄ karışımı eklenip vortekslendi ve 14,000 RPM de 5 dakika santrifüj edildi. NO_x için 1 birim süpernatant, 1 birim VC₁₂, 0,5 birim sülfanilamid, 0,5 birim NEDD karışımı 37 °C' de 30 dakika bekletildi ve ELISA okuyucusunda 540-550 nm. de okundu. Nitrit için 1 birim süpernatant, 0,5 birim sülfanilamid, 0,5 birim NEDD karışımı 37 °C'de 30 dakika bekletildi ve ELISA okuyucusunda 540-550 nm. de okundu. Her iki değer de nitrit ve nitrat için hazırlanmış standartlara göre hesaplandı. NO_x değerinden nitrit değeri çıkarılarak nitrat değeri hesaplandı (85,86).

4.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Çalışmanın tüm verileri aritmetik ortalama \pm S.E.M. olarak ifade edildi. İstatistiksel yargı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak yapıldı, $p < 0,05$ ' i sağlayan sonuçlar anlamlı olarak ifade edildi.

5. BULGULAR

5.1. Deney Gözlemleri

Deney süresince RUY hayvanlarında oldukça agresif davranışlar gözlemlendi. Diğer gruplardaki deneklerin davranışları normaldi. Bununla birlikte RUY ve RK hayvanlarının deney süresince zayıfladığı görüldü.

5.2. Kornea Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Tüm grupların preparat haline getirilmiş kornea dokularında merkezi kornea kalınlıkları ölçüldü (Çizelge 5.1.). Sonuçlar değerlendirildiğinde RUY deneklerinin merkezi kornea kalınlığı, RK ve KK' ye göre biraz artmış olmakla birlikte bu üç grubun merkezi kornea kalınlık değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,36$) (Çizelge 5.3). Tüm grupların preparat haline getirilmiş kornea dokularında kornea stroma kalınlıkları ölçüldü (Çizelge 5.2). RUY grubu deneklerinin kornea stroma kalınlığı diğer iki gruba göre artmış olmakla beraber gruplar arası kornea stroma kalınlıkları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,82$) (Çizelge 5.3).

Çizelge 5.1. Grupların merkezi kornea kalınlıkları (μm).

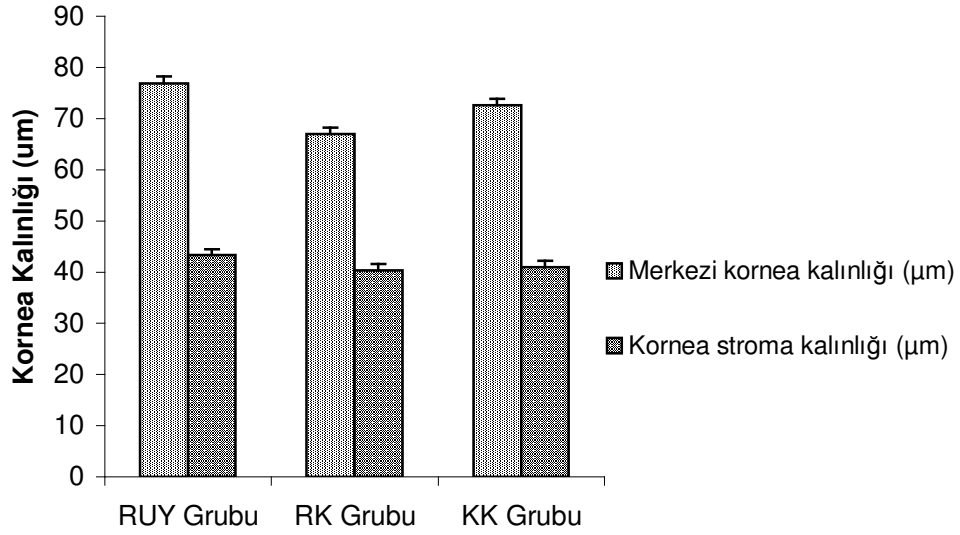
	RUY Grubu Total Merkezi kornea kalınlıkları (μm)	RK Grubu Total Merkezi kornea kalınlıkları (μm)	KK Grubu Total Merkezi kornea kalınlıkları (μm)
1. Denek	72.73	58.65	76.19
2. Denek	79.33	65.56	69.94
3. Denek	62.20	65.54	79.19
4. Denek	110.03	76.18	61.95
5. Denek	82.04	79.00	49.84
6. Denek	70.84	63.50	97.67
7. Denek	73.87	60.85	73.99
8. Denek	64.35

Çizelge 5.2. Grupların kornea stroma kalınlıkları (μm).

	RUY Grubu Kornea Stroma kalınlıkları (μm)	RK Grubu Kornea Stroma kalınlıkları (μm)	KK Grubu Kornea Stroma kalınlıkları (μm)
1. Denek	46.10	31,07	37.76
2. Denek	52.29	37.19	34.50
3. Denek	32.61	34.71	49.62
4. Denek	58.13	50.45	39.98
5. Denek	43.47	54.54	29.13
6. Denek	54.30	36.74	54.46
7. Denek	29.61	38.31	41.63
8. Denek	30.70

Çizelge 5.3. Grupların merkezi kornea kalınlıklarının ve kornea stroma kalınlıklarının karşılaştırılması (ANOVA)

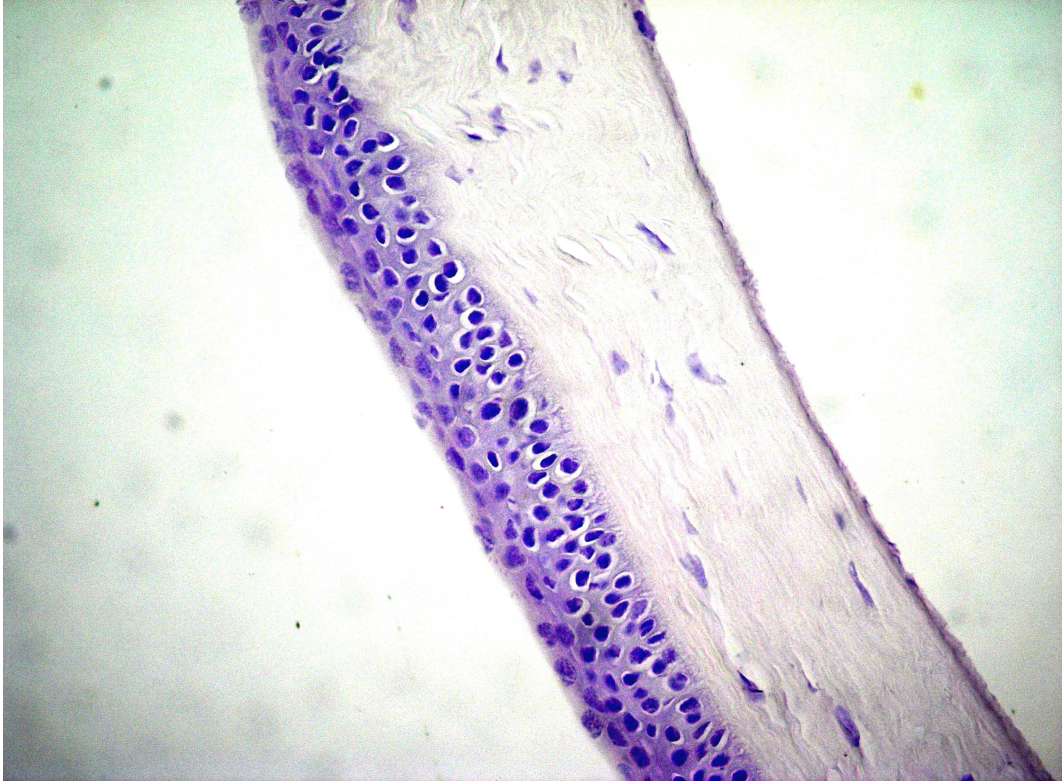
	RUY Grubu Ortalama ± S.E.M	RK Grubu Ortalama ± S.E.M	K K Grubu Ortalama ± S.E.M	p
Total merkezi kornea kalınlığı (µm)	76.92±1.37	67.04±1.22	72.68±1.23	0.36
Kornea stroma kalınlığı (µm)	43.40±1.15	40.41±1.18	41.01±1.19	0.82



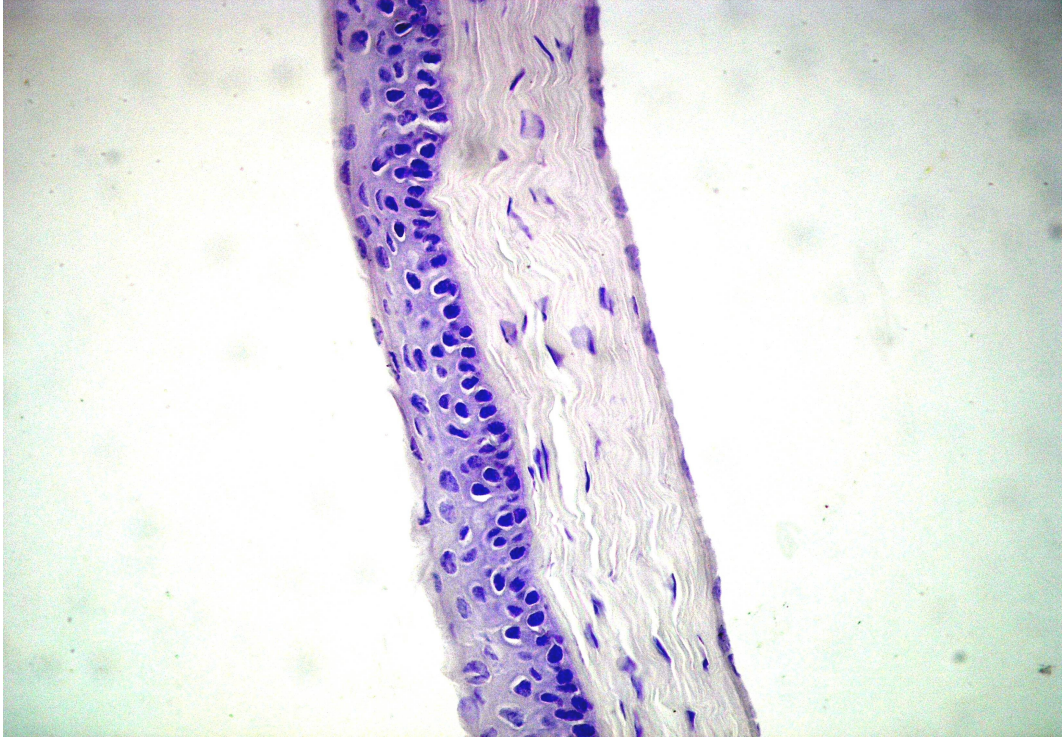
Şekil 5.1. Grupların merkezi kornea kalınlıkları ve kornea stroma kalınlıkları.

5.3. Histopatolojik Değerlendirme

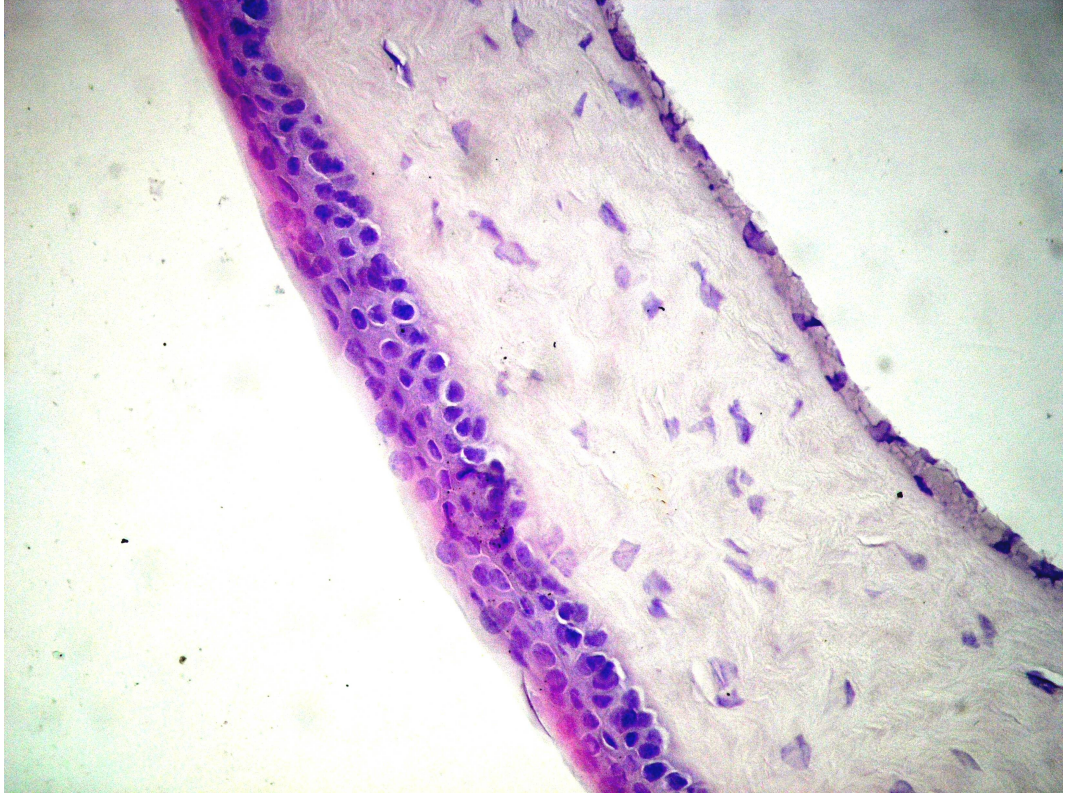
Hematoksilen ve eozin ile boyalı kornea dokuları histolojik olarak incelendi. KK ve RK grubu kornea dokularına ait epitel, bağ doku ve endotel hücrelerinin nükleusları ve sitoplazmaları normal görünümdeydi. (Şekil 5.2 ve 5.3). RUY kornea dokuları ışık mikroskopik olarak incelendiğinde, REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak kornea dokusunun epitel, bağ doku ve endotel hücrelerinin nükleus ve sitoplazmalarında herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmadı. Hücrelerin sitoplazma ve nükleuslarının normal boyutlarda olduğu ve epitel hücrelerinin nükleuslarının normal merkezi yerleşimde oldukları görüldü. Yüzey epitel hücrelerinde keratinleşme görülmemekle birlikte, dokuda hiçbir nekrotik hücreye rastlanmadı. (Şekil 5.4).



Şekil 5.2. Kafes kontrol grubu (KK) kornea histolojisi. Kornea dokusuna ait epitel, bağ doku ve endotel hücreleri normal görünümde izlenmektedir. (X200, Hematoksilen-Eozin).



Şekil 5.3. REM kontrol grubu (RK) kornea histolojisi. Kornea dokusuna ait epitel, bağ doku ve endotel hücreleri normal görünümde izlenmektedir. (X200, Hematoksilen-Eozin).



Şekil 5.4. REM uyku yoksunluğu grubu (RUY) kornea histolojisi. Kornea dokusunda, REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak kornea dokusunun epitel, bağ doku ve endotel hücrelerinin nükleus ve sitoplazmalarında herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır. Hücrelerin sitoplazma ve nükleuslarının normal boyutlarda olduğu ve epitel hücrelerinin nükleuslarının normal merkezi yerleşimde oldukları görülmektedir. Ayrıca, dokuda hiçbir nekrotik hücreye rastlanmamıştır. (X200, Hematoksilen-Eozin).

5.4. Plazma NOx Seviyelerinin Değerlendirilmesi

RUY, RK ve KK gruplarının plazma NOx seviyeleri biyokimyasal olarak incelendi (Çizelge 5.4). Grupların plazma NOx seviyeleri biyokimyasal olarak değerlendirildiğinde, RUY grubu NOx seviyesinde RK ve KK gruplarına göre hafif bir azalma görülmekle birlikte, gruplar arası NOx değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0,92$). (Çizelge 5.5).

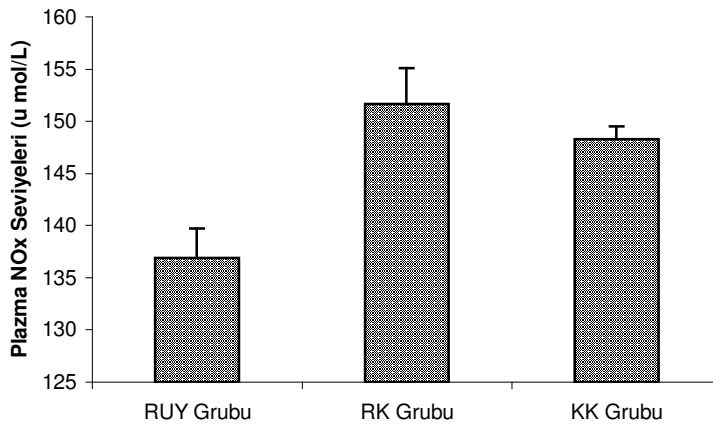
Çizelge 5.4. Grupların plazma NOx seviyeleri (µmol/ L).

	RUY Grubu plazma NOx seviyeleri µmol/ L	RK Grubu plazma NOx seviyeleri µmol/ L	KK Grubu plazma NOx seviyeleri µmol/ L
1. Denek	132.78	119.52	130.76
2. Denek	91.68	163.63	70.36
3. Denek	132.11	207.76	85.11
4. Denek	152.60	78.38	288.04
5. Denek	175.24	79.31	171.28
6. Denek	154.25	146.36
7. Denek	285.56	145.99
8. Denek	124.85

Çizelge 5.5. Grupların plazma NOx seviyelerinin aritmetik ortalaması (µmol/ L).

ANOVA, ortalama ± S.E.M., P=0,92.

	RUY Grubu Ortalama ± S.E.M.	RK Grubu Ortalama ± S.E.M.	KK Grubu Ortalama ± S.E.M.	p
Plazma NOx Seviyeleri (µ mol / L)	136.88±2.85	151.66±3.41	148.27±1.24	0.92



Şekil 5.5. Grupların plazma NOx seviyeleri (µmol/ L).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu deneysel çalışmada, farelerde REM uyku yoksunluğunun göz kornea kalınlığı üzerindeki muhtemel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca deneklerden alınan kan örneklerinde, plazma NOx düzeyleri biyokimyasal olarak incelenmiştir.

Uyku yoksunluğu; son yıllarda bazı sosyal, psikolojik ve fizyolojik nedenlere bağlı olarak gelişmekte ve ciddi sağlık sorunlarına sebep olmaktadır (84). REM uyku yoksunluğunun zihinde işlevsel bozukluklara neden olduğu, öğrenme ve hafıza üzerinde olumsuz etki oluşturduğu ve anormal davranış özelliklerini beraberinde getirdiği bilinmektedir (87). Derin uyku ve REM uykusunda yoksunluk olduğunda, bir sonraki gecede bu dönemlerde bir önceki gecede eksikliği kapatacak şekilde artış geri tepme (rebound) dikkati çekmektedir (87). Bu da, derin uyku ve REM uykusuna, özellikle gereksinim olduğunu düşündürmektedir. Hayvan deneylerinde uyku yoksunluğu sonucunda çeşitli davranışsal değişimler olduğu rapor edilmiş, REM uyku yoksunluğunda çeşitli agresif davranışlarla birlikte artmış seksüel ve beslenme davranışları görülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan sıçanlarda kontrol grubuna göre artmış saldırganlık, hareketlilik ve araştırma aktiviteleri gözlenmiştir (48). Ayrıca, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte azalmış duygusallık, daha az korku ve çevre uyarılarına karşı daha fazla duyarlılık ile bilişsel işlevlerde azalma rapor edilmiştir (88,89). Ratlarda yapılan çalışmalarda, bir haftalık uyku yoksunluğundan sonra metabolik düzeylerin büyük ölçüde arttığı, artan yiyecek tüketimine rağmen belirgin bir kilo kaybı olduğu ve termoregülasyonun sağlanmasında ciddi bir bozukluk olduğu tespit edilmiştir (90). Total uyku yoksunluğu çalışmalarında, ilk haftada fazla yiyecek aldıkları halde hayvanların kilo kaybettikleri görülmüştür. İkinci haftada kilo kaybı daha belirginleşirken metabolizmanın düzenlenmesi giderek bozulduğu rapor edilmiştir. Tüm bu değişikliklerin yoksunluğun durdurulmasıyla hızla ve tamamen düzeldiği gözlenmiştir (91). Uzun süreli uyku yoksunluğu çalışmalarında başlangıçta adrenerjik sinaptik etkinlik artarken ilerleyen günlerde azalmaktadır.

Adrenerjik sistemde nörotransmitterlerin azalması; önce bilişsel süreçlerin, ısı düzenlenmesinin ve sonunda da homeostatik kalori dengesinin bozulmasına yol açmaktadır. Bundan sonraki dönemde de nedeni açıklanamayan ölümler ortaya çıkabilmektedir (91).

İnsanlarda böylesine uzun süreli yoksunluk çalışmaları yapılmamıştır, ancak birkaç günlük deneylerde metabolik veya hormonal değişimler görülmüştür. Bu deneylerde, uyku yoksunluğunda artmış kızgınlık ve huzursuzluk gözlenmiş, bunun yanında azalmış dikkat, azalmış ayırt etme ve öğrenilenleri anımsamada azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (92).

Bu çalışma sırasında, REM uyku yoksunluğu oluşturulan deneklerde 48. saatten itibaren saldırgan davranışlar görülmüştür. Tüm deney gruplarındaki hayvanlara deney süresince yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadığı halde, REM uyku yoksunluğu grubundaki deneklerin belirgin bir şekilde zayıfladığı dikkati çekmiştir. Deney sırasında yapılan bu gözlemler, literatürde varolan deneysel çalışmaları bu yönüyle desteklemektedir.

Uyku yoksunluğu üzerine yapılan nörolojik çalışmalarda; uzun süreli total uyku yoksunluğunun (205 saat veya daha fazla) hafif nistagmus, ellerde tremor, konuşmada telaffuz bozuklukları ve ptosis'e neden olduğu bildirilmiştir (32). Daha aşırı uykusuzluk durumlarında ise, kornea refleksi, hiperaktif kusma refleksi, hiperaktif derin tendon refleksi ve artmış ağrı hassasiyeti gibi durumlar rapor edilmiştir. Tüm bu değişikliklerin ise, telafi uykusundan hemen sonra kaybolduğu görülmüştür (33). Kısa süreli uyku yoksunluğundan sonra, beyin metabolizması incelenmiş; 4 ve 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra, birtakım enzimlerin değişmesine rağmen beynin direkt metabolik ölçümünde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (93, 94).

Literatür incelendiğinde, total ve parsiyel uyku yoksunluğunun organizmada bazı fizyolojik değişikliklere sebep olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada deneklerin gözleri kapalı tutulmuş ve EEG kayıtları alınmıştır. EEG'deki alfa

paterninin süresi, uykusuzluğun erken döneminde normalin % 65 iken, 100 saat uykusuzluk sonrası bu oran % 30' a düşmüştür. Bununla birlikte sistolik ve diastolik kan basıncı, parmak nabız hacmi, kalp hızı, solunum frekansı ve tonik ve fazik deri iletkenliğinde bir değişme saptanmamıştır (34, 95). Diğer çalışmalarda ise uyku kaybının hipoksi ve hiperkapni'ye yanıtta % 20 'lik bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (38, 96). Çalışmalarda REM uyku yoksunluğunun, serum kortikosteron seviyesinde artışa neden olduğu gözlenmiş; hipotalamik, hipokampal ve kortikal katekolamin konsantrasyonları ve onların metabolitlerinde bir farklılık görülmemiştir. Bunun yanında, ratlarda serotonin metabolizmasının hipotalamus ve hipokampusta yükseldiği rapor edilmiştir (97, 98). REM uyku yoksunluğunun bazı fizyolojik sistemleri bozarak, hiperfaji ve immün fonksiyon azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. Respiratuar influenza virusüne karşı immünize edilen fareler uyku yoksunluğundan hemen sonra bu virus ile karşılaştırıldıklarında hiç immünize edilmemiş gibi davranmışlardır (20). Bir başka araştırmada ise, uyku yoksunluğunun doğal killer hücre aktivitesini azalttığı ileri sürülmektedir (99).

İnsanlarda uykusuzluğa bağlı birtakım biyokimyasal değişmelerin olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonlarında sürekli uyanıklığa bağlı olarak artan enerji ihtiyacına karşı ikincil bir artış gösterdiği bildirilmiştir (40). Prolaktin ve büyüme hormonu gibi sirkadien ritimleri açısından uykuya bağımlı olan hormonlar, uyku kaybı süresince salınımlarının periyodik paternlerini kaybettiği görülmüştür (39). Buna karşın yapılan çalışmaların çoğu; uyku kaybı süresince plazma kortizolünde, epinefrin ve ilişkili bileşiklerinde, katekolamin sekresyonunda, hematokrit değerinde, plazma glukozunda, kreatininde bir değişiklik olmadığını göstermiştir (31). Ayrıca; insanlarda sürrenal ve cinsiyet hormonlarının hiçbirinde uykusuzluk süresince artış görülmemiştir (39).

NO çeşitli araştırmalara konu olmuş ve bazı fizyolojik süreçler içerisindeki rolü kanıtlanmıştır, bunlar arasında nöromodülasyon, nörotransmisyon ve sinaptik plastisite sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda NO' nun uyku-uyanıklık siklusunun regülasyonunda rolü olabileceğini bildirilmiştir (81). Bazı çalışmalarda

NO' nun uykunun başlaması ve devamı için gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Burlet et al. tarafından yapılan bir çalışmada NOS inhibitörleri (*N*-nitro-l-arginine methyl ester ve 7-nitro-indazole) kullanılarak NO' nun uyku düzenlenmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada NOS inhibitörleri verildiğinde uykunun baskılandığı rapor edilmiştir. Buna zıt olarak; dışarıdan NO verildiğinde NREM süresinin arttığı dikkati çekmiştir (100). NO' nun serotonin metabolizması ile uyku düzenlenmesi üzerinde etkili olduğu gibi, NO ile çok sıkı ilişkili olan nörotransmitterler de uyku-uyanıklık regülasyonunda görev alırlar (101). Diğer bir çalışmada uykunun oluşmasında görev aldığı bilinen pontin kolinerjik nöronlarının NO sentezlediği bildirilmiştir (102).

Günümüzde çok az sayıda çalışma NO' nun uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesi ile ilgilidir. NO' nun uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesi üzerindeki etki mekanizması ise tam anlamıyla belirgin değildir. Bu çalışmada REM uyku yoksunluğunun plazma NO_x seviyeleri üzerine etkileri biyokimyasal olarak incelemiştir. Bulgular değerlendirildiğinde; RUY grubu NO_x seviyesinde RK ve KK gruplarına göre hafif bir azalma görülmekle birlikte, gruplar arası NO_x değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Çizelge 5.5.).

Literatür incelendiğinde, REM uyku yoksunluğunun göz kornea kalınlığı üzerine etkileri konusunda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Kornea kalınlaşması ile ilgili mevcut çalışmalar genelde diurnal varyasyonlar ve kontakt lens kullanımına bağlı kornea kalınlığındaki değişiklikler ile ilgilidir.

Kornea kalınlığının diurnal varyasyon gösterdiği bilinmektedir. İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda korneanın gece uyku sırasında kalınlaştığı görülmüştür (103).

Harper CL ve et al. insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada korneanın uykudan kalkışta normalden % 3-6 daha kalın olduğunu ve kalınlığının 1 saat içinde normal değerine döndüğünü rapor ettiler (104). Kornea dokusundaki bu kalınlaşmanın korneanın metabolik durumunun bir göstergesi olduğu ileri

sürülmektedir. Bu hipoteze göre sağlıklı bireylerde kornea uyku sırasında kapalı olan göz kapakları arkasında hipoksiye uğrar. Oksijen seviyesindeki azalma anaerobik metabolizmayı indükler. Bu metabolizma stromada laktat birikimi yapar ve bu da suyun ozmotik influkuasyonuna sebep olur ve böylece kornea kalınlaşır (87). İnsan korneasında gece ortalama kalınlaşma % 5.5, maksimum diurnal varyasyon ise % 7.2 olarak rapor edilmiştir. Kornea kalınlığındaki bu diurnal varyasyonlar geri dönüşümlüdür. Kornea inceliği ise muhtemelen hipertonic gözyaşının ozmotik basınç ile su çekmesi ile oluşmaktadır (105).

Uzun süreli kontakt lens kullanımına bağlı kornea kalınlaşması ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar vardır. Bu çalışmaların çoğu kontakt lens kullanımının kornea oksijenlenmesini azaltarak normal metabolik aktiviteyi değiştirdiği ve dokuda şişme meydana getirdiğini ileri sürmektedir. Buna bağlı uzun süren ve şiddetli ödem ciddi komplikasyonlara sebep olmakta ve korneanın saydamlığını ve neovaskularizasyonunu kaybetmesine neden olmaktadır (53, 77).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğu ile kornea kalınlığı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. David Maurice tarafından öne sürülen bir hipoteze göre REM uykusu sırasında meydana gelen hızlı göz hareketleri aküöz humoru çalkalayarak kornea dokusunun beslenmesini ve oksijenlenmesini sağlar. Aküöz humorun termal sirkülasyonu kornea respirasyonu için gereklidir. Bu termal sirkülasyon uyanıklıkta normal göz hareketleri ile sağlanmakla birlikte, uykuda göz kapağının kapalı olmasıyla baskılanır. REM uykusunda meydana gelen hızlı göz hareketleri aküöz humoru çalkalayarak kornea dokusunun oksijenlenmesini ve dolayısıyla metabolik dengesinin korunmasını sağlar (106).

Maurice' in hipotezinden yola çıkarak planlanan bu çalışmada "flower pot" tekniği ile farelerde 7 günlük REM uyku yoksunluğu oluşturularak kornea dokusunun beslenmesi için gerekli olan hızlı göz hareketleri RUY grubu deneklerinde engellenmeye çalışıldı. REM uykusundan yoksun bırakılan deney hayvanlarının kornea kalınlıklarında diğer iki kontrol grubuna göre bir artış tespit edilmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Çizelge 5.3.). Kornea dokuları ışık mikroskopik olarak incelendiğinde

hematoksilen ve eozin ile boyalı kornea dokularında REM uyku yoksunluğuna bağlı herhangi bir histopatolojik değişiklik gözlenmedi (Şekil 5.4.).

Sonuç olarak, bu deneysel çalışma bulguları, REM uyku yoksunluğunun kornea kalınlığı üzerinde anlamlı bir artışa neden olmadığını göstermiştir (Çizelge 5.3.). REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak kornea epitelinde ve stromasında herhangi bir histopatolojik değişiklik de görülmemiştir (Şekil 5.4.). Ancak RUY grubu kornealarındaki kalınlık artışının istatistiksel olarak anlamlı olmaması, korneanın uykuda sağlıklı beslenmesi için hızlı göz hareketlerinin gerektiği hipotezini tümüyle yadsıyamayacağı görüşündeyiz. Uyku yoksunluğunun süresinin uzatılması veya denek sayısının arttırılması ile hipotezi destekleyecek bulgular elde edilebilir. Kornea histolojisi ile ilgili olarak da elektron mikroskopisi çalışmalarının yapılmasının ışık mikroskopisi ile fark edilemeyen olası değişikliklerin tespit edilmesinde yararlı olacağı kanısındayız. Deneklerin plazma NO_x seviyeleri biyokimyasal olarak incelendiğinde REM uyku yoksunluğu grubunda diğer iki kontrol grubuna oranla, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bir düşüklük tespit edilmiştir (Çizelge 5.5.). NO_x, NO metaboliti olduğu için NO_x seviyesinde bir düşüklük NO yapımının azaldığına işaret etmektedir. Genel olarak, stresin NO yapımını azaltığına dair bir görüş birliği vardır, bulgularımız bu yönüyle literatür ile uyumludur. Literatürde, REM uyku yoksunluğunun ne insanlarda ne de deney hayvanlarında, serum NO_x değerlerini nasıl etkilediğine dair bir bilgi yoktur. Bizim bulgularımız bu konudaki ilk çalışmadır. Bu nedenle tespit ettiğimiz bu NO azalmasının REM uyku yoksunluğunun stres oluşturuucu genel etkisinden mi, yoksa REM uyku yoksunluğunun kendisinden mi kaynaklandığı açıklamakta yetersiz kalmaktayız. Biz çalışmamızın, REM uyku yoksunluğunun gerek kornea kalınlığı gerekse serum NO_x üzerine etkileri konusunda daha kapsamlı çalışmaların başlangıcı olacağına ve diğer araştırmacıların ilgisini de bu konuya çekeceğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. **Aydın H.** Beyin ve Kognisyon. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2000;103-112.
2. **Wittern R.** Sleep theories in the antiquity and in the renaissance In: J. Horne (ed) Sleep'88, Gustav Fischer Verlag, New York, 1989;11-22.
3. **Brazier MAB.** A History of The Electrical Activity of The Brain. The Macmillan Company, New York, 1961;110-115.
4. **Bremer F.** 'Cerveau isolé' et physiologie du sommeil. C. R. Soc. Biol., 1936;122:460-464.
5. **Hess WR.** Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung. Helv. Physiol Pharmacol. Acta., 1944;2:305-344.
6. **Moruzzi G and Magoun H.** Brainstem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1947; 1:455-473.
7. **Aserinsky E and Kleitman N.** Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science, 1953;118(3062):273-274.
8. **Dement W and Kleitman N.** Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1957; 9(4):673-690.
9. **Carlson NR.** Two-way avoidance behavior of mice with limbic lesions. J. Comp. Physiol. Psychol., 1970;70(1):73-78.

10. **Kryger MH, Roth T, Dement WC.** Principles and Practice of Sleep Medicine (WB Saunders, Philadelphia). 1994; 72.
11. **Boulos Z, Rosenwasser AM, Terman M.** Feeding schedules and circadian organization of behavior in the rat. Behavioural Brain Research, 1980;1(1):39-65.
12. <http://thalamus.wustl.edu/course/>
13. **Kleitman N.** Sleep, wakefulness, and consciousness. Psychol. Bull., 1957 Jul; 54(4):354-359.
14. **Jouvet M.** Phylogeny of sleep stages. Acta. Psychiatr. Belg., 1994; 94(4-6):256-267.
15. **Dement WC.** A personal history of sleep disorders medicine. J. Clin. Neurophysiol., 1990;7(1):17-47.
16. **Akerstedt T.** Altered sleep-wake patterns and circadian rhythms. Acta. Physiol. Scand. Suppl., 1979; 469:1-48.
17. **Rechtschaffen A and Kales AA.** Manual of Standardized Terminology Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. National Institute of Health Publication No.204, Washington, D.C. United States Government Printing Office, 1968.
18. **Greenberg MS and Farah MJ.** The laterality of dreaming. Brain Cogn., 1986 Jul;5(3):307-321.
19. **Aydın H. and Özgen F.** Effect of Imipramine on REM: paradoxical or parallel? Eur. Neuropsychopharmacol., 1992;2:389-391.

20. **Angus RG, Heslegrave RJ, Myles WS.** Effect of prolonged sleep deprivation with and without chronic physical exercise, on mood and performance. *Psychophysiology*, 1985 May;22(3):276-282.
21. **Bonnet MH** Infrequent periodic sleep disruption: effects on sleep, performance and mood. *Physiol. Behav.*, 1989 May;45(5):1049-1055.
22. **Wilkison RT.** Loss of sleep. *Proc. R. Soc. Med.*, 1969 Sep;62(9):903-904.
23. **Lubin A, Hord DJ, Tracy ML, Johnson LC.** Effects of exercise bedrest and napping on performance decrement during 40 hours. *Psychophysiology*, 1976 Jul;13(4):334-339.
24. **Susic V, Kovacevic-Ristanovic R.** Effects of restricted sleep with different exercise loads upon subsequent sleep. *Arch. Int. Physiol. Biochem.*, 1980 Feb ;88(1):1-13.
25. **Hartmann E, Orzack MH, Branconnier R.** Sleep deprivation deficits and their reversal by d- and l-amphetamine. *Psychopharmacology*, *Psychopharmacology*, 1977 Jul 18;53(2):185-189.
26. **Walsh JK, Muehlbach MJ, Humm TM.** Effects of caffeine on physiological sleep tendency and ability to sustain wakefulness at night. *Psychopharmacology*, 1990;101(2):271-273.
27. **Fischman MW and Schuster CR.** Cocaine effects in sleep deprived humans. *Psychopharmacology*, 1980;72(1):1-8.

28. **Horne J and Pettit AN.** High incentive effects on vigilance performance during 72 hours of total sleep deprivation. *Acta Psychol.*, 1985 Feb;58(2):123-139.
29. **Webb WB and Levy CM.** Effects of spaced and repeated total sleep deprivation. *Ergonomics*, 1984 Jan;27(1):45-58.
30. **Wilkinson RT.** Interaction of lack of sleep with knowledge of results, repeated testing and individual differences. *J. Exp. Psychol.*, 1961 Sep;62:263-271.
31. **Bonnet MH and Rossa RR.** Sleep and performance in young adults and older insomniacs and normals during acute sleep loss and recovery. *Biol. Psychol.*, 1987 Oct;25(2):153-172.
32. **Kollar EJ, Namerow N, Pasnav RO, Naitoh P.** Neurological findings during prolonged sleep deprivation. *Neurology*, 1968 Sep;18(9):836-840.
33. **Ross JJ.** Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch. Neurol.*, 1965 Apr;12:399-403.
34. **Rodin EA, Luby ED, Gottlieb JS.** The EEG during prolonged experimental sleep deprivation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1962 Aug;14:544-551.
35. **Johnson LC, Naitoh P, Moses JM, Lubin A.** Interaction of REM deprivation and stage 4 deprivation with total sleep loss: experiment 2. *Psychophysiology*, 1974 Mar;11(2):147-159.
36. **Copper KR and Philips BA.** Effect of short term sleep loss on breathing. *J. Appl. Physiol.*, 1982 Oct;53(4):855-858.

37. **Schiffman PL, Trontel MC, Mazar MF, Edelman NH.** Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO₂ but not load compensation. *Chest.*, 1983 Dec;84(6):695-668.
38. **White DP, Douglas NJ, Pickett CK.** Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983 Dec;128(6):984-986.
39. **Akerstedt T, Palmblad J, de la Torre B.** Adrenocortical and gonadal steroids during sleep deprivation. *Sleep*, 1980;3(1):23-30.
40. **Palmblad J, Akerstedt T, Froberg J.** Thyroid and adrenomedullary reactions during sleep deprivation. *Acta Endocrinol.*, 1979 Feb;90(2):233-239.
41. **Karacan I, Rosenbloom AL, Williams RL.** Slow wave sleep deprivation in relation to plasma growth hormon concentration. *Behav. Neuropsychiatry*, 1971 Feb-Mar; 2(11):11-14.
42. **Acherman P and Borbely AA.** Simulation of human sleep: ultradien dynamics of EEG slow wave activity. *J. Biol. Rhythm*, 1990 Summer;5(2):141-57.
43. **Jovanovic UJ.** General considerations of sleep and sleep deprivation In: Degen R, Rodin EA (eds) *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*, *Epilepsy Res. Suppl.* 1991;2:205-15.
44. **Carskadon MA, Harvey K, Dement WC.** Sleep loss in young adolescents. *Sleep*. 1981 Sep;4(3):299-312.
45. **Webb WB and Agnew HWJ.** The effects on subsequent sleep of an acute restriction of sleep length. *Psychophysiology*, 1975 Jul;12(4):367-70.

46. **Webb WB, Agnew HWJ.** Sleep: Effects of restricted regime. *Science*, 1965 Dec 24;150(704):1745-1747.
47. **Horne J and Wilkinson S.** Chronic sleep reduction: daytime vigilance performance and EEG measures of sleepiness, with particular reference to “practice” effects. *Psychophysiology*, 1985 Jan;22(1):69-78.
48. **Webb WB and Agnew HWJ.** The effects of a chronic limitation of sleep length. *Psychophysiology*, 1974 May;11(3):265-274.
49. **Horne J.** Why we sleep. Oxford University Press, New York, 1987.
50. **Aytekin Y. (ed.), Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO.** Temel Histoloji, 8. baskı. Barış Kitabevi, İstanbul, 1998;450-466
51. **Demir R (ed.), Eroschenko VP.** Histoloji Atlası, 9.baskı. Palme Yayıncılık, Ankara, 2001;339-347.
52. <http://www.discoveryfund.com/anatomyoftheeye.html/>
53. **İdil MK, Sezen F, Urgancıoğlu M, Gücükoğlu A, Türker G, Öngör E, Közer L.** Göz Hastalıkları Ders Hastalıkları Ders Kitabı. Filiz Kitabevi, İstanbul, 1986;43.
54. **İrkeç M.** Kontaktoloji Açısından Kornea Fizyolojisi, ed: Özçetin H, Uzun Süreli Kontakt Lens Sempozyumu. Uludağ Üniv. Basımevi, Bursa, 1986;1-6.
55. **Bengisu Ü.** Kornea, Göz Hastalıkları. Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul, 1985;55-73.

56. **Klyce SD and Beuerman RW.** Structure and Function of Cornea, in: The Cornea-ed: Kaujman HE, Barron BA, Mc Donald MB, Waltman SR Churchill Livingstone, Newyork, 1988;3-54.
57. **Binder PS, Lambert R, Moore M.** Anatomical Considerations for Contact Lens fitting, in: Contact Lenses, ed: Kastl PR. Kendall/ Hunt Publishing Company, 1995;1:1-18.
58. **Snell RS, Lemp MA.** The Eyeball in: Clinical Anatomy of Time Eye, Blackwell Scientific Publications, Boston, 1989;119-194.
59. **Ruskell GL.** Anatomy and physiology of The Cornea and Related Structures In Contact Lenses, ed: Phillips AJ, Speedwell L.1997;17-49.
60. **Ebato B, Friend J, Thoft RA.** Comparison of central and peripheral corneal epithelium in tissue culture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987 Sep;28(9):1450-1456.
61. **Rock M, Binder P, Anderson J.** A morphologic examination of the differantiation of Bowman's Layer and Descement's Membrane associated with the limbal zone. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci.,1991;32: 2244-2258.
62. **Gerhardt B, Salmeran B, Mc Donald M.** Effect of excimer laser energy on the growth potential of corneal keratocytes. Cornea, 1990 Jul;9(3):205-210.
63. **Nishida T, Fukuda M, Mishima H.** Morphological and biochemical changes of rabbit corneal keratocytes cultured in collagen matrix. In Vitro Cell Dev. Biol., 1988 Oct;24(10):1009-1014.

64. **Johnson D, William B, Campbell R.** The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. Arch. Ophthalmol., 1982;100:1942-1947.
65. **Waring G, Baurne W, Edelhauser H, Kenyon K.** The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. Ophthalmology, 1982 Jun;89(6):531-590.
66. **Közer L, Manav G, Sezen F, Akova Y.** Yaşa bağlı kornea endotel değişimleri. T. Oft.Gaz.,1987;17: 213-226.
67. **Efron N and Carney LG.** Oxygen levels beneath the closed eyelid. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1979 Jan;18(1):93-95.
68. **Holden BA and Sweeney DF.** The oxygen tension and temperature of the superior palpebral conjunctiva. Acta. Ophthalmol., 1985 Feb;63(1):100-103.
69. **Mandell RB and Farrell R.** Corneal swelling at low atmospheric oxygen pressures. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,1980 Jun;19(6):697-702.
70. **Smolek MK and Klyce SD.** Physiology of the Cornea, in: Contact Lenses. Ed: Kastl PR. Kendall / Hunt Publishing Company, 1995;1: 19-40.
71. **Arffa RC.** Peripheral corneal disorders. Surv. Ophthalmol. 1986 Jul-Aug;31(1):1-36.
72. **Van Haeringen NJ.** Clinical biochemistry of tears. Surv. Ophthalmol., 1981 Sep-Oct;26(2):84-96.

73. **Rae GN, Dewey J, Rae JS, Nesler M.** Single potassium channels in corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990 Sep;31(9):1799-1809.
74. **Klyce SD, Palkama KA, Neufeld AH, Harkonen M, Marshall WS, Huhtaniemi S, Mann KP.** Neural serotonin stimulates chloride transport in rabbit corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1982 Aug;23(2):181-192.
75. **Crosson CE, Beuerman RW, Klyce SD.** Dopamine modulation of active ion transport in rabbit corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1984 Nov;25(11):1240-1245.
76. **Hull DS, Green K, Boyd M, Wynn HR.** Corneal endothelium bicarbonate transport and the effects of carbonic anhydrase inhibitors on endothelial permeability and corneal thickness. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1977 Oct;16(10):883-892.
77. **Duke-Elder S. and Abrans D.** *Ophthalmic Optics and Refraction: System of Ophthalmology*, ed: Duke-Elder, Henry Kimpton, London, 1970;5: 713-792.
78. **Ytteborg J and Dohlman C.** Corneal edema and intraocular pressure. I. Animal Experiments *Arch. Ophthalmol.*, 1965;74:375-378.
79. **Ytteborg J and Dohlman C.** Corneal edema and intraocular pressure. II. Clinical Experiments. *Arch. Ophthalmol.*, 1965 Oct;74(4): 477-484.
80. **Dohlman CH, Hedbys BO, Mishima S.** The swelling pressure of the corneal stroma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1962 Apr;1:158-162.

81. **Kılınç K ve Kılınç A.** Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2002;33:110-118.
82. **Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U.** Serbest Radikaller. Mersin Üniversitesi Tıp fakültesi dergisi, 2000;1:52-58.
83. **Clement P, Sarda N, Cespuglio R, Sarda N.** Changes in the sleep-wake cycle architecture and cortical nitric oxide release during ageing in the rat. Neuroscience, 2003;116(3):863-870.
84. **Youngblood BD, Zhou J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RB.** Sleep deprivation by the 'flower pot' technique and spatial reference memory. Physiology and Behaviour, 1997 Feb;61(2):249-256. concentrations in the REM sleep deprived rats. T. J. Med. Sci., 2001; 31:499-502.
85. **Miranda KM, Espey MG, Wink DA.** A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001;5(1):67-71.
86. **Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR.** Analysis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate in biological fluids. Anl Biochem 1982;126:131-138.
87. **Smith CT, Conway JM, Rose GM.** Standart research report: brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working, memory in the radial arm maze task. Neurobiology of Learning and Memory,1998 Mar;69(2):211-217.
88. **Webb WB and Agnew HWJ.** Stage 4 sleep: influence of time course variables. Science, 1971 Dec 24;174(16):1354-1356.

89. **Borbely AA.** Processes underlying sleep regulation. *Horm. Res.*, 1998;49(3-4):114-117.
90. **Borbely AA.** Does the function of REM sleep concern non-REM sleep or waking? *Prog. Neurobiol.*, 1994 Dec;44(5):433-449.
91. **Feinberg I and Campbell IG.** Total sleep deprivation in the rat transiently abolishes the delta amplitude response to darkness: Implications for the mechanism of the “negative delta rebound”. *J Neurophysiol.* 1993 Dec;70(6):2695-2699.
92. **Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S.** Sleep deprivation and human immune function. *Adv. Neuroimmunol.*, 1995;5(2):97-110.
93. **Kollar EJ, Namerow N, Pasnav RO, Naitoh P.** Neurological findings during prolonged sleep deprivation. *Neurology*, 1968 Sep;18(9):836-840.
94. **Moruzzi G and Magoun H.** Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1995 Spring;7(2):251-67.
95. **Blake H and Gerard RW.** Brain potentials during sleep. *Am. J. Physiol.*, 1937;119:692-703.
96. **Copper KR and Philips BA.** Effect of short term sleep loss on breathing. *J. Appl. Physiol.*, 1982 Oct;53(4):855-858.
97. **Jasper HH and Tessier J.** Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science*, 1971 May 7;172(983):601-602.

98. **Kohlmeier KA and Reiner PB.** Noradrenaline excites non-cholinergic laterodorsal tegmental neurons via two distinct mechanisms. *Neuroscience*, 1999;93(2):619-630.
99. **Kleitman N.** The effects of prolonged sleeplessness on man. *Am. J. Physiol.*, 1923;66:67-92.
100. **Burlet S, Leger L, Cespuglio R.** Nitric oxide and sleep in the rat: a puzzling relationship. *Neuroscience*, 1999;92(2):627-639.
101. **Ribeiro CA, Gilligan JG, Kapas L.** Systemic injection of a nitric oxide synthase inhibitor suppresses sleep responses to sleep deprivation in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000 Apr;278(4):1048-1056.
102. **Clement P, Sarda N, Cespuglio R, Gharib A.** Changes occurring in cortical NO release and brain NO-synthases during a paradoxical sleep deprivation and subsequent recovery in the rat. *J. Neurochem.*, 2004 Aug;90(4):848-856.
103. **Mandell RB, Fatt I.** Thinning of the human cornea on awakening. *Nature*, 1965 Oct 16;208(7):292-293.
104. **Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, Ridgway AE.** Diurnal variations in human corneal thickness. *Br. J. Ophthalmol.* 1996 Dec;80(12):1068-1072.
105. **Kikkawa Y.** Diurnal variation in corneal thickness. *Exp. Eye Res.*, 1973 Jan 1;15(1):1-9.
106. **Maurice DM.** The Von Salmann Lecture 1996: an ophthalmological explanation of REM sleep. *Exp. Eye Res.*, 1998 Feb;66(2):13

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Çorum-Oğuzlar ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Oğuzlar’ da, orta öğrenimini Çorum’ da tamamladı. 2002 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji (İngilizce) bölümünden mezun oldu. 2003 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’ nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fizyoloji bölümü’nde “REM Uyku Yoksunluğunun Kornea Kalınlığı Üzerine Etkileri” konulu tez çalışması ile yüksek lisans öğrenimini sürdürmektedir.