



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Zaman Algısının Sağlıklı
Gönüllülerle Karşılaştırılması

Dr. İnan ÖZDEMİR

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2023



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Zaman Algısının Sağlıklı
Gönüllülerle Karşılaştırılması

Dr. İnan ÖZDEMİR

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Vedat Semai BEK

MUĞLA 2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İnan ÖZDEMİR'e ait "Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Zaman Algısının Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Gülnihal KUTLU GÜNERGİN

Üye Prof. Dr. Vedat Semai BEK

Üye Dr. Öğr. Üyesi Emrah Emre DEVECİ

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/12/2021 tarih ve 27/V karar numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, hayatımın her aşamasında sonsuz emekleri olan sevgili ailem; annem Suna ÖZDEMİR, babam Nihat ÖZDEMİR ve abim Fehim Sinan ÖZDEMİR'e,

Tıp Fakültesi öğrenciliğimden bu yana her zaman hayranlık duyduğum, uzmanlık eğitimimi yanımda alma ihtimalimin TUS'a hazırlık sürecinde en büyük motivasyonum olmasını sağlayan, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım, eğitimim süresince destekleriyle hep yanımda olan ve her zaman yanımda olacağını hissettiren değerli hocam, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Gülnihal KUTLU'ya,

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bana yorulmadan çalışmayı ve iyi hekimliği öğreten, Nöroloji ve hekimlik disiplini anlayıp sevmemi sağlayan, pandemi gibi olağanüstü durumlarda dahi beraber hekimlik yapmaktan keyif aldığım değerli hocam, Prof. Dr. Semai BEK'e,

Değerli hocalarım Doç. Dr. Yasemin ÜNAL'a, Dr. Öğr. Üyesi Utku CENİKLİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Emrah Emre DEVECİ'ye,

Tez sürecinin ilk gününden son gününe kadar desteklerini esirgemeyen, bilimsel merak ve üretkenliğini örnek aldığım Dr. Öğr. Üyesi Serkan AKSU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan ve öğrenmekten keyif aldığım, başta dostum Mahmut Bilal ÇAMAN'a ve tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta Uzm. Dr. Fatma KÜÇÜK olmak üzere tüm nöroloji uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez süresince desteğini ve emeklerini esirgemeyen başta Selda İLMAN olmak üzere, nöroloji ailemizi oluşturan tüm hemşire, yardımcı sağlık personeli ve tıbbi sekreterlere,

Desteğini her zaman hissettiğim, güler yüzünü hayatımdan eksik etmeyen, inandığı yollarda geri adım atmadan sonuna kadar yürüyen Dr. Neslihan TAŞKIN'a,

Ve bir şehir olmaktan öte içime işleyen bir kültür olan, kişiliğimde yer edinen, 6 Şubat 2023 depremiyle canımı yakan, tutkuyla sevdiğim güzel Antakya'ya

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hayatın değişmez parçası uyku ve zamanın kesişiminde bulunan “Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) Hastalarında Zaman Algısının Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması” çalışmamız, OUAS ve zaman algısı arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. OUAS hastalarında zaman algısının değişeceğine dair hipotez literatürle desteklenen; sirkadiyen ritim modelleri ve zaman algısı modellerindeki ortak noktalar, uykunun ve uyku bozuklarının dikkat ve bellek üzerindeki etkisiyle dikkat ve belleğin zaman algısındaki rolü, dopaminerjik sistemin uyku ve zaman algısındaki rolü gibi bilgiler ışığında oluşturulmuştur. Çalışma kapsamında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Polikliniğine başvuran ve mevcut semptomları sebebiyle Polisomnografi (PSG) kaydı yapılan 80 katılımcı Apne-Hipopne İndeksi (AHI) değerlerine göre gruplara ayrılmıştır. 20 Ağır OUAS, 20 Orta OUAS, 20 Hafif OUAS tanılı ve tedavisiz gönüllü ve 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara Epworth Uykululuk Skalası, Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır. Ardından katılımcılara zaman algısı testleri uygulanmıştır. Çalışmamızın zaman testlerinde Ritmik Motor Zamanlama Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu (n=20) arasında intertap interval 2000 ms açısından fark gözlemlendi ($p = 0,011$). Zaman Aralığı Tahmin Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında Teta değerleri açısından fark gözlemlendi ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), kontrol grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), hafif OUAS grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p = 0,014$), hafif OUAS grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$) anlamlı fark gözlemlendi. Sonuç olarak OUAS grubunun içsel saatinin daha yavaş çalıştığını destekler bulgular ortaya çıkmıştır. Bunun sebebinin, OUAS grubunda ortaya çıkan azalmış dikkate bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. OUAS grubunda dikkatin azalmasıyla; pacemaker-akümülatör arasındaki anahtar açık kalmaktadır. Bu sebeple pacemakerden çıkan atımlar akümülatöre ulaşamamaktadır. Akümülatörde daha az atım birikmektedir. Bu sebeple OUAS grubunda öznel zaman objektif zamandan daha kısa algılanmaktadır. Ayrıca OUAS grubunda, tekrarlayan hipoksemilerden etkilenen dopaminerjik nöronlara bağlı olarak içsel saatin, kontrol grubuna göre daha yavaş çalışması da ihtimal dahilindedir.

ABSTRACT

Our study "Comparison of Time Perception in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Healthy Volunteers", which is at the intersection of sleep and time, an inevitable part of life. It is the first study in the literature investigating the relationship between OSAS and time perception. Our hypothesis that the perception of time will change in OSAS patients is supported by the literature; The common points in circadian rhythm models and time perception models, the effect of sleep and sleep disorders on attention and memory, the role of attention and memory in time perception, the role of dopaminergic system in sleep and time perception were created in the light of information. Within the scope of the study, 80 participants who applied to Muğla Training and Research Hospital Neurology Clinic Sleep Outpatient clinics and were registered with Polysomnography (PSG) due to their current symptoms were divided into groups according to their Apnea-Hypopnea Index (AHI) values. 20 Severe OSAS, 20 Moderate OSAS, 20 Mild OSAS diagnosed and untreated volunteers and 20 healthy volunteers control group were included in the study. Epworth Sleepiness Scale, Beck Depression Inventory, and Beck Anxiety Inventory were administered to all participants. Then, time perception tests were applied to the participants. In the time tests of our study, a difference was observed between the group diagnosed with OSAS in the Rhythmic Motor Timing Test ($n=60$) and the control group ($n=20$) in terms of intertap interval 2000 ms ($p = 0.011$). In the Time Interval Estimation Test, a difference was observed between the group diagnosed with OSAS and the control group in terms of Theta values ($p < 0.001$). In pairwise comparisons, between control group and moderate OSAS group ($p < 0.001$), between control group and severe OSAS group ($p < 0.001$), between mild OSAS group and moderate OSAS group ($p = 0.014$), between mild OSAS group and severe OSAS group ($p < 0.001$) significant difference was observed. As a result, findings supporting that the OSAS group's internal clock works slower have emerged. We think that the reason for this may be due to the decreased attention in the OSAS group. With decreased attention in the OSAS group; The switch between pacemaker and accumulator remains open. For this reason, the beats from the pacemaker cannot reach the accumulator. Fewer pulses accumulate in the accumulator. For this reason, subjective time is perceived as shorter than objective time in the OSAS group. In addition, it is possible that the internal clock in the OSAS group works slower than the control group due to dopaminergic neurons affected by recurrent hypoxemia.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Uyku	2
2.1.1. Uykunun ve Uyku Tıbbının Tarihçesi	2
2.1.2 Normal Uykunun Evreleri ve Uyku Mimarisi	6
2.1.2.1 Uyanıklık / Wake (W) evresi	7
2.1.2.2 Rem Olmayan / Non-REM (NREM) Evresi	7
2.1.2.3 REM evresi	9
2.1.2.4 Uyku Mimarisi	10
2.1.3 Uykunun Nöroanatomi ve Nörobiyolojisi	11
2.1.3.1 Uykunun Nöroanatomi	12
2.1.3.2 Uykunun Nörobiyolojisi	14
2.1.4 Uyku ve Sirkadiyen Ritim	17
2.1.4.1 Sirkadiyen Ritim ve Suprakiazmatik Çekirdek'in Rolü	17
2.1.4.2 Sirkadiyen Ritim ve Vücuttaki İşlevleri	18
2.1.4.3 Sirkadiyen Ritim ve "Saat" Kavramı	19
	vii

2.1.5 Uyku ve Bellek	21
2.1.6 Uyku ve Dikkat	22
2.1.7 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	23
2.1.7.1 Genel Bilgiler, Tanımlar, Tanı Kriterleri ve Epidemiyoloji	23
2.1.7.2 Fiziopatolojisi ve Risk Faktörleri	26
2.1.7.3 OUAS ve İlişkili Hastalıklar	28
2.1.7.4 Klinik Özellikler ve Semptomlar	28
2.1.7.5 Polisomnografi ve Diğer Tanı Yöntemleri	30
2.1.7.6 Tedavi	31
2.2. Zaman ve Zaman Algısı	32
2.2.1 İçsel Saat modeli ve Sayıl Bekleyiş Kuramı	35
2.2.2. İçsel Saati ve Zaman Algısını Etkileyen Faktörler	37
2.2.3. Zamanın Nöroanatomisi ve Nörobiyolojisi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Etik Kurul Onayı	44
3.2. Örneklem	44
3.2.1. Katılımcıların Seçim Ölçütleri	45
3.3. Uygulanan İşlemler	45
3.3.1. Polisomnografik Değerlendirme	45
3.3.2 Uygulanan Ölçekler	48
3.3.2.1 Epworth Uykululuk Skalası	48
3.3.2.2 Beck Depresyon Envanteri	50

3.3.2.3 Beck Anksiyete Ölçeği	52
3.3.3 Zaman Algısı Testleri	54
3.3.3.1 Motor Zamanlamayı Ölçen Test Tasarımı	54
3.3.3.2 Algısal Zamanlamayı Ölçen Test Tasarımları	56
3.4. İstatistiksel Analiz	60
4. BULGULAR	60
4.1. Sosyodemografik Veriler	60
4.2. Uygulanan Ölçeklerin Verileri	63
4.3. Polisomnografik İnceleme Verileri	64
4.4. Zaman Algısı Testleri Verileri	65
4.4.1. Ritmik Motor Zamanlama Testi	65
4.4.2. Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi	66
4.4.3. Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi	68
4.4.4. Zaman Aralığı Tahmin Testi	69
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AHI: Apne-Hipopne İndex

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

BDE: Beck Depresyon Envanteri

BOS: Beyin Omurluk Sıvısı

CV: Coefficient of Variation

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DR: Dorsal Raphe

EEG : Elektroensefalografi

EMG : Elektromiyografi

EOG : Elektrokülografi

EUS: Epworth Uykululuk Skalası

GABA: Gama-aminobütirik asit

ICSD: The International Classification of Sleep Disorders

İNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

LC : Locus Coeruleus

NA: Noradrenalin

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NREM: Non-Rapid Eye Movement

OCST: Merkez Dışı Uyku Testinde

ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi

PAP: Pozitif Hava Yolu Basıncı

PFK: Prefrontal Korteks

PSG: Polisomnografi

RDI: Solunum sıkıntısı indeksi

REM: Rapid Eye Movement

SBK: Sayıl Bekleyiş Kuramı

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

SWS: Yavaş Dalga Uykusu

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

TMS: Transkranial manyetik stimülasyon

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VNS : Vagal Sinir Stimülasyonu

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1: Sirkadiyen Saat ve Bileşenleri	20
Şekil 2.2: Sayıl Bekleyiş Kuramı Şematik Sunumu	36
Şekil 2.3: Zaman Çeşmesi Alegorisi ve Sayıl Bekleyiş Kuramı	39
Şekil 2.4: Zaman Çeşmesi Alegorisi ve Dikkatin Rolü	40
Şekil 2.5: Zaman Çeşmesi Alegorisi ve Uyarılma Seviyesinin Rolü	40
Şekil 3.1: Epworth Uykululuk Skalası (EUS)	49
Şekil 3.2: Beck Depresyon Envanteri	51
Şekil 3.3: Beck Anksiyete Ölçeği	53
Şekil 3.4: Ritmik Motor Zamanlama Testi, 1.aşama	55
Şekil 3.5: Ritmik Motor Zamanlama Testi, 2.aşama	55
Şekil 3.6: Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi	57
Şekil 3.7: Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi	58
Şekil 3.8: Zaman Aralığı Tahmin Testi	59

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1: AHI'ye Göre OUAS Sınıflaması	26
Tablo 2: OUAS Semptomları	29
Tablo 3: Katılımcıların Cinsiyet Verileri	61
Tablo 4: Katılımcıların Vücut Kitle İndeks Verileri	62
Tablo 5: Gruplara Göre Vücut Kitle İndeksi	62
Tablo 6: Katılımcıların Epworth Uykululuk Skalası Verileri	63
Tablo 7: Katılımcıların Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği Verileri	63
Tablo 8: Katılımcıların t90 yüzdesi, en düşük oksijen satürasyonu, ODI Verileri	64
Tablo 9: Ritmik Motor Zamanlama Testi Verileri	65
Tablo 10: Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi verileri	66
Tablo 11: Grupların Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi Bildirilen Zaman Eğilimleri	67
Tablo 12: Grupların Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi Oran Karşılaştırması	67
Tablo 13: Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi Verileri	68
Tablo 14: Zaman Aralığı Tahmin Testi Verileri	69
Tablo 15: Gruplara Göre Zaman Aralığı Tahmin Oranı Eğilimi	69

1. GİRİŞ

Uyku bireylerin fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali içinde olmasında önemli rol oynayan önemli bir faktördür. Uyku insan sağlığının değişilmez bir parçası ve insan hayatının temel yapı taşlarından (1,2).

Uyku bozukluklarının sınıflandırılması, ortak bir dil kullanmak, tanısal ve tedavisel yaklaşımda daha sistematik olmak için oldukça önemlidir. Uyku bozuklukları sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sınıflama The International Classification of Sleep Disorders (ICSD) sınıflamasıdır. ICSD'nin üçüncü baskısında (ICSD-3), uyku bozuklukları 7 ana kategoriye ayrılmıştır (3). Bu 7 ana kategori içerisinde uyku hastalıkları için çok sayıda spesifik tanı sınıflamaya dahil edilmiştir. ICSD-3 sınıflamasının ikinci ana kategorisi olan “Uyku İlişkili Solunumsal Bozukluklar” kendi içerisinde 5 alt gruba ayrılmıştır. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) bu alt grupta yer alan, uyku sırasında üst hava yollarında tam (apne) ve kısmi (hipopne) obstrüksiyon sonucu oluşan ve gündüz aşırı uyku haliyle seyreden bir durumdur.

Zamanın tanımı felsefe, psikoloji, sosyoloji ve kuantum fiziği gibi farklı bilim dallarının bakış açısına göre değişebilir. Fizyolojik olarak zaman, olayların süreçlerinin ya da iki olay arasındaki sürecin ölçümü olarak tanımlanabilir.

Zaman algısı ise zamanı anlama yeteneğidir. İnsanlar, bir olayın ne kadar süre devam ettiğinin ya da iki olay arasında ne kadar süre geçtiğinin farkındadır. İnsan beyni zamanı sürekli algılamaktadır. Tanımda da bahsettiğimiz gibi zamanın algılanması bir yetenektir ve bu yetenek beynin bir yeteneğidir aslında. Zamanı anlama yeteneği insan beyninin birçok yeteneği gibi genetik ve çevresel, fizyolojik ve patolojik süreçlerden etkilenir. Zaman algısı; bütün bu süreçlerin sonucunda bir bireyin objektif zamanı algısına göre şekillenen, hem iç hem de dış faktörlerden etkilenen, kişinin sahip olduğu planlar, hedefler, sosyal yapı veya deneyimledikleri olaylar çerçevesinde öznel süreçlerle algılamasıdır (4–6).

“Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Zaman Algısının Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması” çalışmamız, OUAS ve zaman algısı arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uyku

Uyku çevreyi algılamaktan uzaklaşan, çevreye yanıt verilemeyen, geçici olarak ortaya çıkan geri dönüşümlü bir bilinç durumudur (7). Beynin bilişsel, davranışsal ve güvenlik fonksiyonlarında rol oynar (8–10). Beynin en önemli işlevlerinden olan bellek fonksiyonunda uykunun yadsınamaz bir önemi vardır (11).

Erişkin bireylerin tam bir iyilik hali için geceleri en az 7 saat uyuması önerilir (12). Geceleri 7 saatten az uyumanın obezite, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, inme, psikiyatrik hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkla ve bu hastalıklara bağlı olarak ölüm riskinde artışla bağlantılı olduğu bilinmektedir (13,14)

2.1.1. Uykunun ve Uyku Tıbbının Tarihçesi

İnsanların neden uyuduğu ve nasıl uyuduğuna dair sorulara tarih boyunca düşünürler, filozoflar ve bilim insanları bir yanıt aramıştır. Yunan mitolojisinde Hypnos uyku tanrısı olarak bilinmektedir. Hypnos, ikiz kardeşi Thanatos’la ölümler diyarında Lethe nehrinin ortasından geçtiği, ışık almayan, ses geçirmeyen, içinde haşhaş benzeri çok sayıda hipnotik bitkinin bulunduğu bir mağarada yaşamaktadır. Hypnos, gece tanrısı Nyx ve karanlık tanrısı Erebus’un oğludur. Hypnos’un eşi gevşeme ve halisünasyonlar tanrıçası Pasithea’dır. Hypnos ve Pasithea’nın çok sayıda oğlu vardır ve rüyalardan sorumlu tanrılardır. Ayrıca Yunan mitolojisinde Hypnos’un Zeus, Hera ve daha birçok tanrıyla ilişkisi vardır. Bu mitolojik hikaye, o dönemlerde dahi uykuya verilen önemi göstermektedir (15–18).

Hypnos’un ikiz kardeşi Thanatos’un ölüm tanrısı olması ve yaşadıkları mağaranın ölümler diyarında olması sonraki asırlarda da devam edecek uyku-ölüm ilişkisine dair ilginç bir detaydır. Hypnos’un yaşadığı mağaranın ışık almayan karanlık bir mağara olması sirkadiyen ritim-uyku ilişkisine dair ilk fikirlerin antik Yunan döneminde dahi oluştuğunu düşündürmektedir. Hypnos’un ebeveynlerinin gece tanrısı ve karanlık tanrısı olması yine sirkadiyen ritim ile ilintilidir. Bu mağaranın aynı

zamanda ses de geçirmiyor oluşu uyku hijyeni açısından olumlu bir durumdur. Mağaradan geçen Lethe nehri bir unutkanlık nehridir, bu nehrin suyundan içen kişilerin yaşadıkları şeyleri unuttukları düşünülmektedir. Bu durum uykuda meydana gelen farkındalık kaybıyla ilişkilendirilebilir (15–18).

Uykuyla ilgili fikir ve düşünceler Antik Yunan döneminden sonra da yüzyıllar boyunca tartışılmaya devam edilmiş, birçok soruya cevap aranmıştır. Modern çağa yaklaştıkça bu soruların yanıtları daha bilimsel bir çizgiye yaklaşmıştır. 19. Yüzyılın başlarında uykunun nedeniyle ilgili teoriler, 4 ana gruba ayrılıyordu: Vasküler Teoriler, Kimyasal Teoriler, Nöronal Teoriler, Davranışsal Teoriler. Bilim insanları bu teorileri doğrulamak ve/veya yanlışlamak amacıyla bir çok çalışma yapmıştır. Özellikle 19. yüzyılda vasküler teoriler ön planda olsa da 1900lü yılların başında kimyasal teoriler daha çok ilgi görmüştür; fakat bu ilgi 1927 yılında Pavlov’un şartlı refleks üzerine derslerinin de başlamasıyla davranışsal teori üzerine kaymıştır. Pavlov, köpekleriyle yaptığı çalışmalar sonrasında uykunun, sürekli ve monoton bir uyarı sonrasında ortaya çıkan ‘beyin inhibisyonu’ olduğunu düşünüyordu. İlerleyen yıllarda elektrofizyolojik gelişmelerle birlikte, beynin uykuda ve özellikle Rapid Eye Movement/Hızlı Göz Hareketi (REM) uyku döneminde de aktivitesini sürdürdüğünün kanıtlanmasıyla bu ‘beynin inhibisyonu’ teorisi geçerliliğini yitirmiştir (19).

Yirminci yüzyılın özellikle ikinci yarısında uyku tıbbında birçok heyecan verici gelişme olmuştur ve uyku tıbbı asıl bilimsel sıçramasını bu dönemde yapmıştır. Uykunun elektrofizyolojik, nörofizyolojik, nörokimyasal, kronobiyolojik yapısı incelenmiş; bu alanlardaki gelişmelerle birlikte uyku bozuklukları da tanımlanmaya başlamıştır.

1967 yılında uykusuz bırakılan keçilerden alınan beyin omurilik sıvısının (BOS) diğer keçilere enjekte edilmesiyle uykunun indüklendiği görülmüştür (20). Faktör S (substance) ismi verilen; transfer edilebilir kimyasal bir maddenin uykuyu tetiklediği düşünülmekteydi. Daha sonraki süreçte 1982 yılında bu madde, yavaş dalga uykusunda görev alan Muramyl peptit olarak isimlendirildi (21). 1988 yılında preoptik çekirdeğin uyku merkezi olduğu iddia edildi (22). 1998 yılında 2 ayrı çalışma grubu tarafından hipokretin/oreksin bulundu, işin enteresan tarafı her 2 çalışma grubu da uyku üzerinde değil obezite üzerinde çalışıyordu. 1999 yılında yapılan çalışmalarda

hipokretin/oreksin kaybının katepleksi ve narkolepsi hastalığındaki rolü keşfedildi (23–25).

Elektrofizyolojik gelişmeler de uyku tıbbının tarihinde çok önemli bir yer kaplamaktadır. 1875 yılında Richard Caton'un hayvanların beyinlerindeki aksiyon potansiyelini göstermesiyle elektroensefalografi (EEG) tıp dünyasına giriş yapmıştır. 1929 yılında Hans Berger insan beynin elektriksel aktivitesini kaydeden ilk kişi oldu, böylece uyku ve uyanıklıkta beynin aktivitesindeki farklılıklar görülmüş oldu (26). 1937 yılında EEG, uykunun farklı evrelerinin belirlenmesinde kullanıldı ve uykunun sabit bir süreç olmadığı 5 farklı evreden oluştuğu gösterildi (27). 1953 yılında özellikle rüya ile ilişkilendirilen hızlı göz hareketlerinin meydana geldiği REM uyku dönemi, Eugene Aserinsky ve Nathaniel Kleitman tarafından karakterize edildi. 1957 yılında gece boyu yapılan EEG kaydında sıklık olarak tekrarlayan REM ve REM dışı uyku modeli keşfedildi böylece uykunun homojen bir sürengelik göstermediği açıkça ortaya kondu (28). 1959 yılında REM uykusunda kas atonisi geliştiği gösterilmiştir (29).

Kronobiyoloji ve sirkadiyen ritim hakkındaki gelişmeler de uyku tıbbının gelişmesinde çok önemli yer kaplamıştır. Sirkadiyen kelimesi Latince “circa” ve “dies” kelimelerinin birleşiminden oluşur. “circa” kelimesi “yaklaşık olarak” anlamına gelirken, “dies” kelimesi “gün” demektir. Sirkadiyen ritim “yaklaşık olarak bir gün” anlamına gelir (30). Uyku ve uyanıklık döngüsü insanlarda bu günlük ritmin oluşmasının en önemli bileşenlerindendir (31). Sirkadiyen ritim sadece insanlar için önemli değildir, tek hücreli canlılardan bitki ve hayvanlara kadar bütün canlılar için oldukça önemlidir. Bu günlük ritmi inceleyen bilim dalı kronobiyolojidir (32).

M.Ö. 400lü yıllarda demirhindi bitkisinin yaprağının gündüzleri açık olduğunu, geceleri kapalı olduğunu fark eden Androsthene canlılardaki sirkadiyen ritmin farkına varan ilk kişilerden biridir. 1729 yılında kediotu bitkisinin gündüz çiçeklerini açtığını gece kapattığını bildiren Jean-Jacques d'Ortous de Mairan; aynı bitkiyi sürekli şekilde karanlıkta tutsa da gündüz çiçeklerin açıldığını gece kapandığını fark etti. Böylece sirkadiyen ritmin endojen doğasına ilk ışık tutan kişilerden biri oldu (18,30). Kronobiyoloji bilimindeki araştırmalar uzun yıllar boyunca botanik alanındaki çalışmalarla sınırlı kalırken 19. ve 20. Yüzyılda yapılan araştırmalarla

hayvanlar ve insanlarda da kronobiyojik ritimler belgelenmiştir (32). 1845 yılında James George Davey, kendi vücut ısısının sirkadiyen ritimlerini bildirmiştir. 1866 yılında William Ogle insan bedeninde sabah uykudayken ve akşam uyanırken meydana gelen bazı değişikliklerin ışık veya başka bir dış etkenle açıklanamayacağını; insan vücudunda meydana gelen organik fonksiyonlardaki ritmik değişikliklerin ortaya çıkardığı bir sonuç olduğunu belirtmiştir. Böylece insanlarda dış etkenlerden bağımsız endojen bir sirkadiyen ritmin varlığı keşfedilmiştir (19).

Yirminci yüzyıl kronobiyoji bilimi açısından da birçok önemli gelişmenin yaşandığı bir dönem olmuştur. Yirminci yüzyılın ilk yıllarında Auguste Henri Forel sirkadiyen ritimle ilgili çalışmalar yapmış ve arıların da bitkiler gibi günün belirli saatlerinde benzer davranışlar sergilediğini belirtmiştir (33). 1965 yılında Curt P. Richter anterior ventral hipotalamus lezyonlarının sirkadiyen ritimlerde bozulmaya yol açtığını göstermiştir (34). 1966 yılında kortizolün günlük epizodik salgı paterni keşfedilmiştir (35). 1972 yılında hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdeklerin sirkadiyen ritimdeki öneminden bahsedilmiştir (36,37). 1980 yılında 6 ay boyunca zamanla ilgili bilgi ve belirtilerden arındırılmış deneklerin uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısıları, nöroendokrin ritimleri takip edilmiş böylece sirkadiyen ritmin endojen organizasyonu gösterilmiştir (38). 2001 yılında gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğunun hPer2 genetik mutasyonu ile ilişkili olması, uyku-uyanıklık paterninin zamanlamasında genetik faktörlerin önemini göstermiştir (39). 2004 yılında sirkadiyen ritmin endojen olarak üretilmesine rağmen, ışık ve sıcaklık gibi eksojen etkenlerle sirkadiyen ritmin fazında değişiklikler meydana gelebileceği düşünülmüştür (40). 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre yapay ışığın insan hayatında daha fazla yer edinmesi, hızlı seyahat, 24 saat kesintisiz işlerde çalışma, vardiyalı çalışma gibi faktörler ışık-karanlık döngüsünün endojen sirkadiyen ritimle senkronizasyonun bozulmasına yol açmaktadır. Bu durumun uyku bozuklukları, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, immün sistem hastalıkları, kanser gibi hastalıklara yol açacağına dair kanıtlar artmıştır ve bu faktörlerin organların senkronizasyonunu hücresel düzeyde bozduğu, organların verimsiz çalışmasına yol açacağına dair kanıtlar sunulmuştur (41). 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada birçok ilacın farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin günün farklı saatlerinde, sirkadiyen genler üzerinden değiştiği gösterilmiştir (42). Sirkadiyen ritmin hızlı ve kolay şekilde

değerlendirebilmesi başarlarsa, sirkadiyen ritimdeki bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak ilaç uygulama zaman ve dozlarının bireyselleştirilebileceği düşünülmektedir (43).

2.1.2 Normal Uykunun Evreleri ve Uyku Mimarisi

İnsanlar hayatlarının yaklaşık üçte birini uykuda geçirirler. Uyku insan hayatının çok önemli bir kısmını oluştursa da uyumanın amacı kesin olarak anlaşılamamıştır (44). Uyku amacı her ne olursa olsun insan beynin ve vücudunun fizyolojik bir sürecidir. Polisomnografi (PSG) bu fizyolojik sürecin değerlendirilmesinde kullanılan primer yöntemdir.

İlk uyku evrelemesi 1930lu yıllarda yapılmıştır, uykunun evrelemesinde kullanılacak ilk kurallar 1968 yılında yayınlanmıştır (45). Günümüzde ülkemizde ve dünyada çoğu uyku laboratuvarı Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) önerdiği terminolojiyi kullanmakta ve evrelemede AASM'nin puanlama ve kurallarını uygulamaktadır. AASM, son olarak Şubat 2023 yılında "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Scoring: Manual Version 3 " adlı güncellemeyi yayınlamış ve AASM onaylı tüm uyku tesislerinin 31 Aralık 2023 tarihine kadar bu kuralları uygulamaya başlaması gerektiğini belirtmiştir (46).

Uyanıklıktan uykuya geçen bir insanda, uyku temel olarak ikiye ayrılır: REM ve Non-Rapid Eye Movement (NREM). NREM evresi N1-N2-N3 olmak üzere 3 evreye ayrılır. Uykunun bu evrelerinin her birinde beyin dalga paternlerinin, kas tonusunun, göz hareketlerinin kendine has özellikleri olmaktadır.

Uyku evrelerinin skorlanması esnasında 30 saniyelik epoklar kullanılır. Evrelemenin yapılabilmesi için elektroensefalografi (EEG), kas tonusu için elektromiyografi (EMG) ve göz hareketleri için elektro-okülografi (EOG) kullanımı zorunludur.

2.1.2.1 Uyanıklık / Wake (W) evresi

Yetişkin bir insan günün büyük çoğunluğunu uyanıklıkta geçirir. Uyanıklık durumu konuşma, hareket etme, gözlerin açık olması gibi birçok davranışsal ipucuyla dışarıdan bir bakışla dahi anlaşılır. Kişinin uyanıkla geçirdiği süre arttıkça kişi uykulu bir hale gelir, bir süre sonra ise uyumaya hazırdır. Uyanıklık evresinde gözler açıkken PSG’de bir epokta beta dalgaları baskındır. Kişi uyanık ama gözler kapalı ise alfa dalgaları baskın haldedir. Gözleri kapalı bir kişiye ait 30 saniyelik epokta oksipital bölgeden elde edilen bir kayıta alfa ritmi mevcut, göz kırpmıştırma hareketleri - göz hareketleri var ve buna eşlik eden normal veya artmış çene tonusu varsa kişi PSG’de uyanık olarak skorlanır (47,48).

2.1.2.2 Rem Olmayan/Non-REM (NREM) Evresi

Genelde uyanıklıktan uykuya geçiş evresi NREM uykusudur. NREM uykusu N1-N2-N3 olmak üzere 3 alt evreye ayrılır.

Evre N1

Uyanıklıktan uykuya geçişin ilk evresidir. Bu evre uykunun en hafif evresidir. Uyanıklıktan uykuya geçiş esnasında evre N1’de uyanan kişiler, uyuduklarını algılayamayabilirler. Bu evrede EEG kaydına alfa dalgaları yerini, düşük amplitüdlü, 4-7 Hz karışık frekanslı EEG aktivitesine bırakır. Evre N1’de yavaş, düzenli, konjuge göz hareketleri görülür. Genelde bir uyku süresinin %5-10 arasında bir kısmını oluşturur. N1 uyku süresinin uykudaki oranının artması, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında görülebilir ama bununla beraber “ilk gece etkisi” de olabilir. İlk gece etkisi kişinin rutin uyuduğu yerden farklı bir yerde, birçok elektrotla kayıt altına alınarak bir uyku laboratuvarında uyumasının yarattığı psikolojik etkidir (49–51).

Evre N2

Normal bir uyku süresinin en büyük yüzdesini oluşturan evredir. Ortalama olarak uyku süresinin %45-%55'ini oluşturur (50). Bu evrenin en önemli iki özelliği: K kompleksleri ve uyku iğcikleridir.

K kompleksleri, negatif potansiyelli keskin bir dalga ve onu takip eden pozitif potansiyeli bir dalgadan oluşan iyi betimlenmiş 0,5 saniyeden uzun süren bir ardışık dalga kompleksidir. K kompleksleri genellikle frontal derivasyonlarda maksimum amplitüddedir.

K kompleksinin uykudaki işlevi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda bazı teoriler mevcuttur. Uyku sırasında çevreden gelen zararsız çevresel uyarınları baskılayıp uykunun sürdürülmesini sağlamak, çevresel uyarınlara potansiyel tehlike arz ettiği durumlarda ise uykudan uyanmada bir rolü olduğunu düşünülmektedir (52–54). Uykunun önemli işlevlerinden biri de bellek konsolidasyonudur. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe konsolidasyonunda K komplekslerinin ve uyku iğciklerinin, bilginin hipokampüsten çıkıp neokortekse doğru taşınmasında rol aldıkları düşünülmektedir (55,56).

Alzheimer hastalığında minimal test puanlarında meydana gelen düşüşle frontal bölgede K-kompleks sayısındaki azalmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Hafif kognitif bozukluk ve yaşlanmada da K komplekslerinde azalma görülür (58). OUAS hastalarında K komplekslerinin sağlık bireylere göre daha kısa süreli ayrıca daha küçük amplitüdü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (59).

Uyku iğcikleri kısa süreli nöronal patlamalardır. Bu nöronal patlamalarla superior temporal gyrus, anterior singulat korteks, insular korteks ve talamusta kortikal piramidal hücrelere kalsiyum akışı indüklenir. Bu mekanizmayla uyku iğciklerinin sinaptik plastisitede önemli bir rol aldığı düşünülmektedir (60). Uyku iğcikleri EEG kaydına: 11-16 Hz frekansında, 0,5 saniyeden uzun süren, genellikle santral derivasyonlarda hakim olan, zemin aktivitesinden ayırt edilebilen sinuzoidal dalgalarla meydana gelen bir dizidir. Yapılan çalışmalar uyku iğciklerinin de K kompleksleri gibi hafıza konsolidasyonunda önemli rol aldığını göstermiştir. Ayrıca

işlemsel bellek ve bildirimsel bellek fonksiyonlarında da uyku içciklerinin görevleri mevcuttur (55,60).

Evre N3

Yavaş dalga uykusu (SWS: slow-wave sleep) ya da derin uyku olarak da bilinen bu evrede, bir epğun %20'sinden fazlası 0,5-2 Hz frekanslı, $\geq 75 \mu V$ amplitüdü yavaş dalgalardan oluşmuştur. N3 evresi gençlerde ve orta yaşlı kişilerde uyku süresinin %10 - %20 kadarını oluştururken, bu oran yaşla birlikte azalmaktadır.

N3 uyku evresinde birini uyandırmak N1 ve N2 evrelerine göre daha zordur. N3 uyku evresi NREM-parasomnilerin en sık ortaya çıktığı evredir.

2.1.2.3 REM evresi

REM uykusunun görüldüğü bu evrenin bir diğer adı Evre R'dir. REM uykusunun yakalanabilmesi için kişi EEG, EMG ve EOG aracılığıyla monitörize edilmelidir. Bu monitörizasyonda aşağıdaki özellikler olmalıdır:

- EOG monitörizasyonunda: 500 milisaniyeden kısa süreli, düzensiz, eş zamanlı olarak ortaya çıkan, keskin bir şekilde tepe yapan göz hareketleri mevcuttur. Bu hızlı göz hareketleri evreye adını veren temel özelliktir.
- EMG: Göz kasları ve diyafragmatik solunum kasları dışında kalan istemli kaslarda atoni ve hareketsizlik mevcuttur. Bu kas atonisinin sebebi alfa motor nöronların doğrudan inhibisyonudur.
- EEG: Düşük voltajlı, testere dişi şeklinde 2-6 Hz frekanslı, keskin sınırlı, kısa patlamalar halinde ortaya çıkan, karışık bir EEG paterni mevcuttur.

REM uykusu canlı rüya görmeyeyle ilişkilendirilen uyku evresidir (61). Ayrıca REM uykusu esnasında önemli anıların kayıt altına tutulduğu, nöronal bağlantıları daha zayıf anıların silindiği böylece bellek konsolidasyonunda görev aldığı düşünülmektedir(50).

REM uykusu normalde total uyku süresinin %20'si - %25'ini oluşturur. REM uyku süresinin, total uyku süresinin %20'den daha azını oluşturmaya "Az REM Uykusu" olarak sınıflandırılır. REM uyku süresinin, total uyku süresinin %25'inden daha fazlasını oluşturmaya "Aşırı REM Uykusu" olarak sınıflandırılır (62).

REM latansı, uykunun başlangıcından ilk REM uykusu başlangıcına kadar geçen zamandır.

2.1.2.4 Uyku Mimarisi

Uyku tek parça halinde homojen bir süreç değildir. Yukarıda bahsedilen uyku evrelerinin döngüsel olarak birden çok defa tekrarladığı bir süreçtir. Bir döngü ortalama 90-120 dakika sürmektedir ve bu döngü NREM evreleri ve REM evresinden oluşmaktadır. İlk döngü kişinin uyanıklıktan uykuya geçişiyle başlar, kişinin REM uyku döneminin bitişiyle biter. Bu döngü gecede ortalama 4-5 defa tekrarlar.

Uyku döngüsü genelde N1 evresiyle başlar, kısa süreli bir N1 evresinden sonra N2 evresine, ardından N3 evresine geçiş olur. N3 evresinden REM evresine geçiş olduktan sonra, REM evresinin bitişiyle döngü tamamlanır. Bu döngü gece boyu tekrarladıkça; her döngüde REM evresinin süresi yüzdesel olarak artar, N3 evresinin süresi yüzdesel olarak azalır.

Uyku mimarisi yaşamın farklı evrelerinde farklılıklar gösterir. Bireyin yenidoğan dönemindeki uykusunun mimarisiyle yaşlılık dönemindeki uykusunun mimarisi şaşırtıcı olmayan şekilde farklıdır.

Yenidoğan bebekler günde 16-18 saat uyurlar ve bu uykuda sirkadiyen ritmin etkisi belirgin değildir. Uyanıklıktan uykuya geçiş genelde REM evresiyle olur. Bebeğin yaşının artması ve merkezi sinir sisteminin matürasyonu ile gece-gündüz döngüsü gelişir, uyku süresi kısalır, uyanıklıktan uykuya geçiş NREM evresiyle olmaya başlar. Ergenlik çağlarında uyku mimarisi, yetişkin uyku mimarisine benzer (63,64).

Genç yetişkinlik döneminde kişiler gecede ortalama 8 saat uyku uyurlar, bu uykunun yüzdesel olarak büyük bölümü N3 evresinden oluşmaktadır. Yaş artışıyla beraber gece uykudaki N3 süresi azalır, uyanma sayısı ve N1 yüzdesi artar.

Uyku mimarisin bozulması da pek çok uyku hastalığıyla ilişkilidir. Narkolepsi, OUAS, uyku yoksunluğu, psikiyatrik hastalıklar, nöropsikiyatrik ilaçlar, uyku mimarisini etkileyen durumlardır.

2.1.3 Uykunun Nöroanatomisi ve Nörobiyolojisi

İnsan uykusu temelde iki ana faktöre bağlıdır: sirkadiyen ritim ve homeostatik süreç (65). Sirkadiyen ritimden önceki satırlarda bahsetmiştik. Hemostatik süreç: temel olarak uyanıklıkta aktif olan, uyanıklık sırasında biriken kimyasal metabolitler aracılığıyla kişinin uykusunun gelmesi; kişinin uyanıklıkta geçirdiği süre arttıkça daha derin ve daha uzun süreli uyku uyuması esasına dayanır (66,67). Uzamış uyanıklığa verilen hemostatik yanıtın, spontan uyku-uyanıklık döngüsünden farklı mekanizmalarla düzenlendiğine dair çalışmalar mevcuttur (68,69). Bu iki ana faktörün etkileri görevli nöroanatomik lokalizasyonlar ve bu lokalizasyonlardaki nörokimyasal reaksiyonlarla meydana gelir.

1917-1919 yıllarında görülen influenza pandemisinde ensefalitli hastalarda yapılan çalışmalar neticesinde uyanıklık mekanizmalarında posterior hipotalamusun, uyku mekanizmalarında anterior hipotalamusun görev aldığına dair ilk kanıtlar ortaya çıktı. Koma hastalarında posterior hipotalamus ve rostral mezensefalonda nöron kaybı bulunurken, uykusuzluk bulguları olan hastalarda anterior hipotalamik alanda lezyonlar görülmüştür (70,71). 1946 yılında yapılan çalışmalarda rostral hipotalamusunda lezyon olan sıçanlarda uykusuzluk meydana gelirken, lateral hipotalamusunda lezyon olan sıçanlarda uyanma kapasitesini bozulduğu görülmüştür: Bu da bugün bazal ön beyin dediğimiz bölgede aktif bir uyku merkezinin varlığına işaret etmektedir (72). Daha sonraki yıllardaki çalışmalarda, hipotalamik preoptik alandaki nöronlarla uyku indüksiyonu kavramı arasındaki ilişki güçlenmiştir (73). 1949 yılında mezensefalik bölgenin elektriksel uyarısıyla kedilerde uyanıklığın indüklediği, bu bölgenin lezyonunda kedilerde uykunun indüklendiği görüldü, böylece

duyusal girdiyle aktive olan asendan retiküler aktivasyon sistemiyle (ARAS) ilgili çalışmalar başladı (74). Pons bölgesiyle ilgili lezyon çalışmaları sonrası REM evresi-Pons arasında ilişki kurulmuştur (75,76). 2000’li yılların başında yapılan çalışmalarda ; posterior ve lateral hipotalamus, tegmentum ve ponsta uyanmayı teşvik eden bazı alanlar tespit edilirken, uykuyu teşvik eden nöron gruplarının hipotalamik preoptik alanda yoğunlaştığı keşfedilmiştir (77).

2.1.3.1 Uykunun Nöroanatomisi

Bazal ön beyin ve Ön Hipotalamus

Uyku-uyanıklık döngüsünde önemli bir rolü olan bazal ön beyin heterojen hücre topluluklarından oluşan, hipotalamusun preoptik ve supraoptik seviyelerine bitişik bulunan bir bölgedir. Bünyesinde kolinerjik, gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamaterjik nöronlar içerir. Kolinerjik nöronlar, uyanıklıkta hızlı kortikal aktivite oluşumunda görev alır. Ayrıca: dikkat, hafıza, duyuşal işleme, kortikal plastisite gibi görev aldığı kortikal fonksiyonlar vardır. Kolinerjik nöronlar patlamalar halinde boşalmalarla ateşlenir. Yapılan bir çalışmada bu nöronal patlamaların uyanıklık ve REM uyku döneminde daha fazla gerçekleştiği, NREM uyku evresinde kolinerjik nöronların sessiz kaldığı görülmüştür (78–81).

GABAerjik nöron grubu uyanıklıkta önemli rol oynayan bir diğer nöron grubudur. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda, bazal ön beyinden kortekse projekte olan nöronlar incelendiğinde GABAerjik nöronların, kolinerjik nöronlara göre daha fazla projekte oldukları görülmüştür (82). Başka bir çalışmada bazal ön beyinden uyanıklığı düzenleyen lateral hipotalamusa projekte olan nöronların yaklaşık %50’si GABAerjik, %25’i, %10’u kolinerjik nöronlardır (83).

Bazal ön beyindeki glutamaterjik nöronlar subkortikal bölgeleri besler ve uyanıklıkta görev alır. Uyanıklıkta ve REM uykusunda orta oranlarda ateşlenir (78,79).

Lateral Hipotalamus ve Arka Hipotalamus

Beynin histaminerjik nöronları sadece arka hipotalamustaki tuberomamiller nükleusta bulunur (84). Bu nöronlar uyanmayla beraber ateşlenirler, uykuda NREM evrede daha az aktiftirler, REM evresinde neredeyse sessizlerdir (85).

Lateral hipotalamusta dağılmış nöronlar, hipokretin noropeptiti (diğer adıyla oreksin noropeptiti) içerir (86,87). Bu peptitin 2 alt tipi mevcuttur ve temel olarak uyanmayı sağlayan sistemleri innerve eder. Ayrıca REM uykusunun düzenlenmesinde görev alır. Hipokretin sinyali hayvanlar stresliyken, ödül ararken uyanıklığı arttırmayı sağlar (88,89). Hipokretin üreten nöronların kaybıyla ortaya çıkan bir uyku bozukluğu olan narkolepsi, hipokretinin uykudaki öneminin daha net anlaşılmasını sağlamıştır. Narkolepsi hastası kişiler, gün içinde ani uyku atakları geçirir ve bu kişilerde REM uykusu düzenleme bozukluğu vardır.

Tegmentopontin Çekirdekler

Tegmentopontin çekirdekler, başlıca kolinerjik özellikte olan laterodorsal tegmental çekirdek ve pedünkülopontin çekirdektir. Ayrıca tıpkı bazal ön beyin gibi GABAerjik ve glutamaterjik nöron grupları da içerir (90,91).

Bu bölgedeki kolinerjik nöronlar uyanıklık ve REM uyku sırasında yüksek aktivite gösterir. Bu nöronların uyarılması EEG kaydında hızlı kortikal aktiviteye sebep olur (92).

Glutamaterjik pedünkülopontin çekirdekteki nöronların aktivasyonu, uyanıklığı artırır ancak GABAerjik nöronların işlevleri tam olarak bilinmemektedir (93).

Başta locus coeruleus (LC) olmak üzere pons ve medulladaki hücre grupları noradrenalin içerir ve uyku-uyanıklık regülasyonunda önemli bir görev üstlenir. LC nöronları uyanırken en yoğun şekilde, NREM’de daha az ve REM’de en az şekilde ateşlenir (94).

Serotonerjik nöronlar, beyin sapı orta hattındaki raphe nükleusunda bulunur. dorsal raphe (DR) nükleusu uyku-uyanıklık regülasyonu için önemlidir. Bu bölgede

bulunan nöronlar uyanırken maksimum düzeyde, NREM'de daha az ateşlenir. REM evresinde neredeyse sessizdir (95).

Dopaminerjik nöronlar substantia nigra, ventral tegmental alan ve hipotalamik hücre gruplarında bulunur ve uyanma aktivitesinde görev alır (96). Dopaminerjik nöronlar uyanıklığı hangi koşullar altında ve nasıl sağladığı tam olarak bilinmemektedir, anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Talamus

Kortekse duyuşal girdiler talamus üzerinden ulaşır bu nedenle uyanıklık için çok önemlidir. Talamokortikal ağ çok karmaşıktır. Talamokortikal nöronlar glutamaterjiktir ve bilgiyi kortekse iletir. Yine talamusta yer alan talamik retiküler nükleer kompleks nöronları ise GABAerjiktir ve talamokortikal nöronlarını inhibe eder. Ayrıca karşılıklı bağlantılar yoluyla birbirlerini etkilerler. NREM uyku sırasında, talamokortikal nöronlar inhibe edilir ve gelen duyuşal girdilerin kortekse ulaşması engellenir. NREM uyku sırasında üç ana talamokortikal salınım türü meydana gelir: uyku içcikleri, delta aktivitesi ve yavaş salınımlar (97,98).

2.1.3.2 Uykunun Nörobiyolojisi

Asetilkolin

Asetilkolinin ayrı lokuslar üzerinden uyku ve uyanma üzerinde zıt etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. İki antagonize edici kolinerjik uyku düzenleyici sistem teorisine göre: rostral uyanma sistemi ve kaudal uyku sisteminde asetilkolinin rolü mevcuttur (99,100). Uyanma sırasında kortekste asetilkolin salınımı artmıştır (101). Yapılan bir çalışmada ponsa asetilkolin veya karbakol benzeri muskarinik agonistlerin enjekte edilmesiyle ortaya çıkan kas atonisi, REM uyku benzeri bir durumu ortaya çıkarmıştır (102). Bir başka çalışmada M2 reseptörlerinin farelerde REM uyku oluşumunda rol oynadığına dair kanıtlar vardır (103).

REM uyku - NREM uyku salınımı, kolinerjik tegmentopontin çekirdekler ve aminojerjik pons çekirdekleri (noradrenerjik LC ve serotonerjik DR) arasındaki etkileşimle ortaya çıkar. Özellikle REM uyku döneminde kolinerjik REM-on ve aminojerjik REM-off aktivitesi arasındaki denge çok önemlidir ve bu dengenin bozulması; REM uyku bozukluklarıyla beraber duygudurum bozukluklarıyla da ilgilidir (98). Bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlar, uyanma ve REM uyku sırasındaki kortikal aktivasyon için önemlidir (104). Kortekste uyanma ve REM uyku sırasında asetilkolin salınımında artış olduğu hatta REM uyku sırasında uyanmaya göre daha yüksek düzeylerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (105,106).

Noradrenalin

Noradrenalinin (NA) beyinde bir çok etkisi vardır, bunlardan biri de uyanıklık modülasyonudur. Amfetamin katekolamin salınımını artırır ve geri alımını inhibe eder, amfetamin uygulaması sonrası kişilerde uyarılma ve uyanıklık artar. NA'nın REM uykusu üzerinde inhibe edici bir rolü vardır (98).

NA, beyinde α_1 , α_2 ve β_1 -reseptörleri aracılığıyla nöronlar üzerinde postsinaptik olarak etki eder. α_2 -reseptörleri aynı zamanda presinaptik inhibitör otoreseptörler olarak da bulunur. α_2 -agonisti klonidin, LC aktivitesini inhibe eder (107). α_2 -agonisti orta dozlarda sedasyona neden olur ayrıca yüksek dozlarda NREM uyku ve REM uyku inhibisyonuna neden olur. α_2 -antagonistleri uyanmaya katkı sağlar (108).

Serotonin

Serotonin nöronları uyanıklığı destekleyici görev alırlar. Serotonin özellikle uyanıklığı sağlayan nöron gruplarını uyararak uyanıklığı artırır. Ayrıca serotonin düzeyini ve etkisini arttıran seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors) genelde uyanıklığı arttırır. Serotonin nöronlarının aktive edilmesi uyanıklık miktarını arttırır ayrıca NREM uykusunun bölünmesine sebep olur (109). Serotonerjik nöronlar aynı zamanda ruh hali, ödül mekanizmaları ve birçok psikiyatrik hastalığın mekanizmasında rol alır; bu durumların uykuya ilişkisine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Histamin

Beynin tek histaminerjik nöronları tuberomamiller nükleusta bulunur. Uyanıklık sırasında tuberomamiller nükleus nöronları, uyanıklığı sağlayan diğer bölgeleri uyarır. Santral etkili H1 reseptör bloke edici antihistaminikler, kan-beyin bariyerini geçerek sedasyonu indükler. Histamin seviyeleri uyanıklık esnasında sürekli olarak yüksektir ayrıca tuberomamiller nükleus nöronlarının kemogenetik uyarımı hareketi ve uyanıklığı arttırır (110).

Dopamin

Dopaminin uyanıklık üzerindeki rolü, dopaminerjik ilaçların etkileri üzerinden anlaşılmıştır. Dopamin konsantrasyonunu arttıran ilaçlar uyanıklığı arttırırken, antipsikotikler gibi dopamin antagonistleri sedatif etkilidir (111). Ventral tegmental alandan gelen mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik projeksiyonlar, kortikal ve limbik yapıları etkileyerek davranışla ilişkili olarak uyanıklığı arttırır. Ventral tegmental alanda bulunan nöronlarının, özellikle yüksek motivasyon koşulları ve yüksek dikkat esnasında uyanıklığı arttırdığı düşünülmektedir (112). Yapılan bir çalışmada sinaptik dopamin konsantrasyonlarında artış olan fareler, diğer farelere kıyasla daha uyanık, daha hiperaktif ve kafeine karşı daha duyarlıydı (111).

Dopaminin, beyindeki etkilerini esas olarak alt gruplara ayrılan reseptörler üzerinden ortaya çıkar. Bu farklı tip reseptörler çok sayıda hücresel etkiye sahiptir ve bu etkiler birbirleriyle sinerji veya zıtlık içerebilmektedir (113). Hayvanlarda, dopamin agonistlerinin ve antagonistlerinin etkisi doza bağımlıdır. Örneğin, bir D2 agonisti, otoreseptörleri bloke eden dozlarda NREM uykuyu teşvik ederken, daha yüksek dozlar REM uykuyu inhibe etmiştir (114).

Bütün bunlarla birlikte dopaminin beyin birçok bölgesinde üretilmesi ve etkilerinin doz bağımlı değişmesi sebebiyle, uyanıklığı sağlayan dopaminin kaynağı ve miktarı net değildir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glutamat ve GABA

Glutamat, beyindeki en yaygın eksitatör nörotransmitterdir; nöronal aktivite üzerinde en büyük doğrudan etkiye sahip olması muhtemeldir. GABA, beyindeki en belirgin inhibitör nörotransmitterdir. GABAerjik nöronlar, histaminerjik ve diğer uyanıklığı teşvik eden hücre gruplarını inhibe ederek uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde çok önemli bir role sahiptirler (98). Ayrıca REM uykusu sırasında DR ve LC çekirdeklerinde GABA salınımının artmasıyla meydana gelen GABAerjik inhibisyonun, REM uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rolü vardır.

2.1.4 Uyku ve Sirkadiyen Ritim

Siyanobakterilerden insanlara kadar uzanan birçok canlı hayatta kalma şansını arttırmak için, ışık ve ısı değişimlerini öngörmeyi sağlayan endojen biyolojik saatleri geliştirmiştir. Canlılar ihtiyaç duydukları enerjiyi temel olarak güneşten ve diğer doğal enerji kaynaklarından elde etmektedir. Dünyanın kendi eksenini etrafında 24 saatlik dönüşü, dünyanın güneş etrafında dönüşü ve ayın dünya etrafında dönüşü canlıların enerjiyi kullanma yöntemini ve zamanını belirler. Canlılar tekrarlayan jeofiziksel döngüler sayesinde ışık ve ısı dalgalandıklarını önceden tahmin edebilir. Canlıların endojen biyolojik saatleri ve bu jeofiziksel döngüler sirkadiyen ritmi oluşturur. Sirkadiyen ritim ‘yaklaşık bir gün’ anlamına gelmektedir ve yaklaşık 24 saatlik bir ritmi anlatmaktadır.

2.1.4.1 Sirkadiyen Ritim ve Suprakiazmatik Çekirdek’in Rolü

Sirkadiyen ritim döngüsündeki en önemli yapı suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek hipotalamusta bulunur. Suprakiazmatik çekirdek temel olarak retinadan uyarı alır, aldığı bu uyarıları vücuttan aldığı diğer uyarılarla birleştirir ve bunun sonucunda salgıladığı hormonlar aracılığıyla sirkadiyen ritmi oluşturur.

Işık uyarısı retinadaki hücreleri uyarır. Bu uyarılar da suprakiazmatik çekirdeğe aferent lifler olarak direkt ulaşır. Retinadan çıkan uyarıların bir kısmı

talamustaki genikulat çekirdek üzerinden suprakiazmatik çekirdeğe ulaşır. Ayrıca mezensafalonda bulunan rafe çekirdeğinden seratonerjik uyarılar suprakiazmatik çekirdeğe ulaşır. Bu temel uyarılar dışında pons, medulla, bazal ön beyin ve hipotalalamus da suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine aferent sinir lifleri verir. Böylece sirkadiyen ritmin ışık bağımlı ve ışık bağımsız bileşenleri suprakiazmatik çekirdekte toplanmış olur (18).

Suprakiazmatik çekirdekten de birçok giden uyarı çıkarak uyku-uyanıklık, sirkadiyen ritminin oluşmasına katkı sağlar. Giden yollar başlıca şu bölgelere ulaşır: Frontal lobun bazal bölümü, Limbik yapılar, Talamus, Hipotalamus.

Suprakiazmatik çekirdeğin bir diğer önemli rolü pineal bezde melatonin salgılanma zamanında üstlendiği roldür. Suprakiazmatik çekirdeğin günışığıyla uyarılması paraventriküler hipotalamik nöronlar üzerinde inhibitör etki yapar ve melatonin salgılanmasını engeller. Günışığı etkisinin ortadan kalkmasıyla bu inhibitör etki de ortadan kalkar ve pineal bezden melatonin salgılanır.

2.1.4.2 Sirkadiyen Ritim ve Vücuttaki İşlevleri

Sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısısının ayarlanması, kan basıncı kontrolü, kortizol ve melatonin gibi çeşitli hormonların sentezi-salgılanması-işlevi gibi fizyolojik, psikolojik ve bilişsel süreçte görev alır (115). Kişilerin bilişsel performansı da sirkadiyen ritim bağımlı olarak diurnal varyasyonlar gösterebilmektedir (116).

Homeostatik uyku dürtüsü (veya S süreci) uyanıklık sırasında artarak birikir ve uykunun başlamasına destek sağlar (117). Uykunun ilk yarısından sonra bu uyku dürtüsü hızla azalır. Düzgün çalışan bir sirkadiyen sistemse gece boyunca, özellikle de gecenin ikinci yarısında uyanıklığı azaltır böylece normal uyanma saatine kadar uyku konsolidasyonunun korunmasını sağlamış olur (118).

Kişide zaman bilgisi olmadığında, sirkadiyen ritim salınımını 24 saatten biraz daha uzun bir sürede tamamlar (119). Sirkadiyen ritim kendini 24 saatlik günle eşleyebilmek için “Zeitgeber” denen zaman işaretleriyle güne uyumu sağlar ya da faz değiştirir. Sirkadiyen ritmin bu uyumu için en önemli Zeitgeber çevresel aydınlık-

karanlık döngüsüdür (120). Yeterli süre ışığa maruz kalmak canlıların uyku ve performans zamanlamalarını da değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda gece sıçanlarına verilen ışık uyarısı gece sıçanların aktivitesini baskılayıp uykuyu indüklerken; insanlarda ışık, akut bir uyarı etkisiyle uyanıklığı indüklemektedir (121,122).

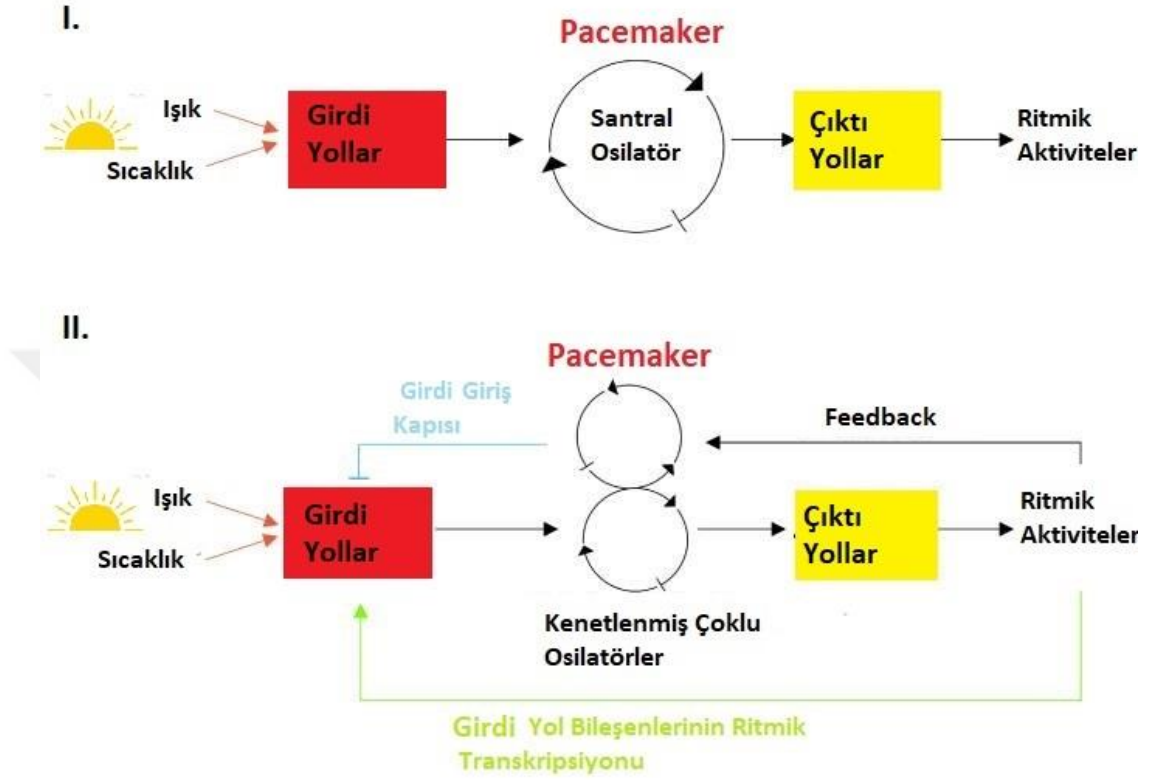
Ayrıca ışık bağımsız Zeitgeberlerin başlıcaları beslenme, aktivite ve psikososyal etkileşimlerdir (123,124).

2.1.4.3 Sirkadiyen Ritim ve “Saat” Kavramı

Sirkadiyen ritimle ilgili olarak terminolojide “biyolojik saat” ya da “sirkadiyen saat” gibi terimlerin kullanılması; “saat” teriminin ritim oluşumundaki içsel doğayla ilgili olması ve dahi sirkadiyen ritimlerin öğrenilmiş ya da edilgen bir olay olmayıp, doğuştan var olmasıyla bağlantılıdır. Ayrıca “saat” terimi sirkadiyen ritimlerin en temel işlevinin zamanı ölçmek olduğuna dair güçlü bir ima içermektedir (125,126).

Kavramsal olarak bir sirkadiyen saatin 3 temel bileşeni vardır: Girdi yolları, Pacemaker, Çıktı Yolları. Bu saatin merkezinde sürüklenebilen ve feedback yaparak senkronize olabilen Pacemaker vardır. Biyolojik ritmi üreten Pacemaker santral bir osilatörden veya birbiriyle kenetlenmiş saat kontrollü birden çok osilatörden oluşabilir. Pacemaker ısı ve sıcaklık gibi uyarılar aracılığıyla girdi yollardan uyarılar alır ve çevreyle senkronizasyonu sağlar. Çıkış yollarını saat kontrollü ritmik aktiviteler oluşturur. Bu ritmik aktiviteler direkt olarak pacemaker sistemine ya da girdi yollara, feedback yapabilir (127,128) (Şekil 2.1).

Şekil 2.1: Sirkadiyen Saat ve Bileşenleri (128 nolu kaynaktan değiştirilerek oluşturulmuştur)



Çok hücreli canlılarda sirkadiyen salınımlar hiyerarşik bir düzen içerisinde gerçekleşmelidir. Vücutta bir çok hücre grubunun, dokunun, organın kendine ait sirkadiyen bir döngüsü vardır ve bu döngüleri senkronize eden merkezi bir saat yani merkezi bir pacemaker gerekmektedir. Bu merkezi pacemakerin nerede olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Memelilerde suprakiazmatik çekirdeğin sirkadiyen ritimdeki rolü ve lezyonlarında vücuttaki uyku-uyanıklık döngüsü, hormon üretimi, vücut ısısı benzeri ritmik aktivitelerin bozulması sebebiyle merkezi pacemaker saat için de kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (129). Vücudumuzda bulunan periferik saatlerin, merkezi pacemaker saat dışında ışık, açlık durumu, lokomotor aktivite gibi birçok uyarandan da zaman hakkında bilgi aldığı düşünülmektedir (130).

2.1.5 Uyku ve Bellek

Uyku kognitif fonksiyonların devamlılığı ve gelişmesi için önemli bir rol oynamaktadır. Uyku kalitesi ve uyku devamlılığı beyin sağlığı için kritik bir öneme sahiptir. Gece boyunca bir döngü halinde devam eden NREM ve REM uykusunun bellek birleştirmede ve depolamada görevi bulunmaktadır (131,132). Uykunun, yakın zamanda öğrenilmiş bilgileri ve olayları kararlı hale getiren ve geliştiren, bu bilgileri ilişkisel ağlarla birleştirip ve içeriklerinden genellemeler çıkarma süreçlerine katkı sağladığı böylece hafıza konsolidasyon mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Uyku tekdüze bir süreç değildir, kendi içerisinde farklı aşamalardan oluşur. Esas olarak gecenin ilk yarısında SWS uykusu, ikinci yarısında REM uykusu baskındır. Uyku içcikleri ve K komplekslerinin sık görüldüğü aşama olan N2 evresi gecenin her iki yarısına eşit olarak dağılır. Farklı uyku aşamalarını (SWS, REM uykusu, N2 uykusu) farklı bellek süreçleriyle ilişkilendiren ikili süreç hipotezi uykunun bellek konsolidasyonu açısından önemli görüşler içermektedir.

İkili süreç hipotezi, SWS'nin özellikle bildirimsel belleğe fayda sağladığını, REM uykusunun bildirimsel olmayan bellek açısından daha önemli olduğu görüşüne dayanmaktadır (133). Yapılan çalışmalarda SWS'nin ağırlıklı olarak kelimelerin, kelime çiftlerinin veya uzamsal konumların öğrenilmesi gibi hipokampüse bağımlı bildirimsel belleğe fayda sağladığı gösterilmiştir. REM uykusunun algısal becerilerin bellek konsolidasyonunu, algısal bir bileşen de içeren daha karmaşık becerilerin konsolidasyonunda ve duygusal bellek konsolidasyonunda yer aldığı gösterilmiştir (134).

Çalışma belleği de sinirbilim araştırmalarının önemli bir bileşenidir. Çalışma belleği sözel bilgileri işleyen bir fonolojik döngü, uzamsal bilgileri işlemek için görsel-uzaysal eskiz defteri ve dikkatin de önemli bir rol oynadığı merkezi bir yürütme sistemi içeren form spesifik bilgi depolama sistemlerini içerir (135). Yetersiz uyku çalışma belleğini olumsuz etkilemektedir (136).

2.1.6 Uyku ve Dikkat

Dikkat kişinin duygu ve düşüncelerini belirli bir nokta ya da konu üzerine odaklaması anlamına gelmektedir. İnsan beyninin aynı anda birçok uyarana uyarılırken odağını belirli bir uyarana odaklaması, diğer uyarıları filtrelemesi yeteneğiyle olur. Uyku esnasında da kişi, çevreden gelen uyarıların büyük bir kısmını filtreler. Bir konuya dikkat edilmesi ve uyku hali arasındaki ortak noktalar: çevresel uyarıların filtrelenmesi, çevresel bilgi akışının durdurulması ve beynin farkındalığının düzenlenmesidir (137).

Uykunun SWS fazında dış dünyadan gelen uyarılar filtrelenerek, dikkat ve hafızayı destekleyecek sinaptik plastisite süreci için uygun ortam hazırlanır (138). Uykunun sinaptik plastisite için önemi bir çok çalışmada vurgulanan bir konudur (138–140). Uykusuzluk ya da verimsiz bir uyku bu sinaptik plastisitenin bozulmasına yol açar. Uyku açısından verimsiz bir gece geçirdikten sonra dikkatimizi odaklamakta zorlanırsınız, tepki sürelerimiz yavaşlar ve davranışlarımız daha öngörülemez bir hale gelir (141). Dikkatin odaklanılan uyarı dışındaki uyarıları filtreleyip baskılama yeteneği, uyku kaybı sonrasında hasar görür (142). Uyku beyindeki çoklu devreler aracılığıyla uyarıları seçmeyi ve filtrelemeyi sağlayıp dikkat kapasitemizi artırır (137).

Uyku ve dikkat arasındaki ilişkinin güçlü olduğu bilinse de uyku bozukluklarında dikkatin ne ölçüde etkilendiğine dair çalışmalar sınırlıdır. Bu sınırlı çalışmalardan elde edilen verilere göre, uyku bozukluğu olan hastalar dikkat görevlerinde düşük performans göstermektedirler. (143). OUAS hastalarında da dikkat fonksiyonunun etkilenme olduğu düşünülmektedir (144). OUAS hastalarında dikkat, gündüz uyku hali, epizodik bellek, çalışma belleği, yürütücü işlevler gibi birçok kongnitif fonksiyondaki etkilenmede hipokseminin göreceli rolü de tartışılmaktadır (145).

2.1.7 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.7.1 Genel Bilgiler, Tanımlar, Tanı Kriterleri ve Epidemiyoloji

Uyku bozukluklarının sınıflandırılması, ortak bir dil kullanmak, tanısal ve tedavisel yaklaşımda daha sistematik olmak için oldukça önemlidir. Uyku bozuklukları sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sınıflama The International Classification of Sleep Disorders (ICSD) sınıflamasıdır. ICSD'nin üçüncü baskısında (ICSD-3), uyku bozuklukları 7 ana kategoriye ayrılmıştır (3):

1. İnsomni
2. Uyku İlişkili Solunumsal Bozukluklar
3. Santral Bozukluklara Bağlı Hipersomnolans
4. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
5. Parasomni
6. Uyku İlişkili Hareket Bozuklukları
7. Diğer Uyku Hastalıkları

Bu 7 ana kategori içerisinde uyku hastalıkları için çok sayıda spesifik tanı sınıflamaya dahil edilmiştir. ICSD-3 sınıflamasının ikinci ana kategorisi olan “Uyku İlişkili Solunumsal Bozukluklar” kendi içerisinde 5 alt gruba ayrılmıştır (3):

- a. Obstrüktif uyku apne sendromu
- b. Santral uyku apne sendromu
- c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
- d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu
- e. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Horlama
 - ii. Katatreni

OUAS uyku sırasında üst hava yollarında tam (apne) ve kısmi (hipopne) obstrüksiyon sonucu oluşan ve gündüz aşırı uyku haliyle seyreden bir durumdur. ICSD-3 sınıflamasında erişkin ve çocukluk çağı uyku apne sendromu olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Erişkinlerde OUAS tanısı aşağıdaki tanı kriterlerine göre konulur:

A+B kriterleri veya **C** bulunmalıdır:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. PSG veya Merkez Dışı Uyku Testinde (OCST) saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA) veya

C. PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA

Not: OCST’de sıklıkla EEG kaydı olmadığından dolayı total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca apne-hipopne indeksi yerine solunumsal olay indeksi (respiratory event index- REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM’nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz (3,146).

OUAS tanısında altın standart yöntem PSG’dir. PSG sadece uykuya ilgili solunum bozuklarında değil, diğer uyku hastalıklarında kullanılan bir testtir. PSG’den ayrıntılı olarak ilerleyen sayfalarda bahsedilecektir. Burada PSG’nin kısa tanımı şöyle yapılabilir: Genellikle gece boyunca uykuya eş zamanlı olarak, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, fizyolojik ve fiziksel parametrelerin devamlı olarak

kaydedilmesidir (18). ICSD-3 tanı kriterlerinde yer alan ve PSG kaydıyla elde edilen bazı parametreler şunlardır:

Apne: uyku sırasında oronazal termal sensörle elde edilen solunum sinyalinin başlangıç değere göre $\geq \%90$ düşmesi ve bu $\geq \%90$ sinyal kaybının ≥ 10 saniye sürmesidir.

Obstrüktif apne: Uyku sırasında ortaya çıkan apneye, solunum çabasının eşlik etmesidir.

Santral Apne: Uyku sırasında ortaya çıkan apneye, solunum çabasının eşlik etmemesidir.

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına rağmen devam etmesidir.

Hipopne: uyku sırasında nazal kanülle elde edilen solunum sinyalinin başlangıç değere göre $\geq \%30$ düşmesi, bu $\geq \%30$ 'luk sinyal kaybının ≥ 10 saniye sürmesi ve olay öncesi bazal oksijen saturasyonunda $\geq \%3$ azalma ve/veya olayın arousalla sonlanmasıdır. Arousal olmaksızın bazal oksijen saturasyonunda $\geq \%4$ azalma da diğer kriterlerin sağlandığı durumlarda hipopne kabul edilir.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna kısa süreli geçişlerdir.

RERA: apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış veya nazal basıncın inspiratuar parçasında düzleşmeyle kendini gösteren, en az 10 saniye süren arousalla sonlanan solunumsal olaydır.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

Solunum sıkıntısı indeksi (RDI): uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'nın toplam sayısıdır.

OUAS klinik sınıflaması ve derecelendirilmesi AHI indeksine göre yapılır (Tablo 1). AHI aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{AHI} = \text{uykudaki apne ve hipopnelerin toplam sayısı} / \text{saat olarak uyku süresi}$$

Tablo 1: AHI'ye Göre OUAS Sınıflaması

<u>AHI</u>	<u>OUAS Derecesi</u>
<5	NORMAL
5-15	HAFİF
15-30	ORTA
>30	AĞIR
AHI : Apne-Hipopne İndeksi OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	

OUAS uykuyla ilişkili en sık görülen uyku bozukluğudur. Her iki cinsiyette, tüm ırklarda, her yaş ve sosyoekonomik düzeyde görülebilir. Erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sık görülmekle beraber, kadınlarda görülme insidansı menapoz sonrasında artış gösterir (147). OUAS prevalansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. 2015 yılında İsviçre'de yapılan bir çalışmaya göre erkeklerin %50'sinde kadınların %23'ünde en azından orta düzeyde OUAS olduğu tespit edilmiştir. Kuzey Amerika'da tahmini prevalans erkekler 30, kadınlar için %10-15'tir (148,149). Artan obezite oranları ve OUAS farkındalığının artmasıyla, tanı konulmuş OUAS hastalarının sayısı ve prevalansı artmaktadır (150). Bununla birlikte OUAS halen oldukça az tanınmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde OUASli erkeklerin %82'sine ve kadınların %93'üne teşhis konulmadığı düşünülmektedir (151).

2.1.7.2 Fizyopatolojisi ve Risk Faktörleri

OUAS'nin en temelindeki patoloji üst solunum yolu açıklığının korunamamasıdır. Normalde uyku sırasında inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisi, üst solunum yolu dilatör kas aktivitesiyle dengelenir üst solunum yolu açıklığı korunur. Bu dengenin mekanizması tam olarak bilinmeyen iç içe geçmiş karmaşık anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb.

faktörlerle intraluminal kollabe edici negatif basınç lehine bozulmasıyla üst solunum yolu açıklığı korunamaz. Bunun sonucunda kandaki oksijen miktarı azalır, beyin bu hipoksiyi algılar ve uyku derinliğini azaltarak hava yolunun tekrar açılmasını sağlamaya çalışır. Aurosal dediğimiz daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna kısa süreli geçişler gece boyu tekrarlar (18,152).

OUAS'deki risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir. Erkek cinsiyet, ailede OUAS öyküsü, yaş, ırk değiştirilemez risk faktörleridir. Obezite, endokrin bozukluklar, kas gevşemesine yol açıp hava yolunu daraltan ilaçlar, sigara burun tıkanıklığı değiştirilebilir risk faktörleridir (153).

OUAS erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir; bu oran farklı çalışmalarda 2-8:1 oranında değişmektedir. Kadınların perimenopozal ve postmenopozal dönemlerinde risk benzer görünmektedir (153,154). Benzer vücut kitle indeksine (VKİ) sahip erkekler ve kadınlar karşılaştırıldığında, kadınlarda OUAS daha az şiddetlidir (155).

OUAS prevalansı genç erişkinlikten altıncı ve yedinci dekata kadar artmakla beraber, ardından plato çizmektedir (156). Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir.

Yapılan bir çalışma, OUAS prevalansının beyazlarda %30, siyahlarda %32, Hispaniklerde %38 ve Çinlilerde %39 olduğu saptanmıştır (157). Bir başka çalışmada siyah ırkta (%20) ve Amerikan Kızılderililerinde (%23) orta ila şiddetli OUAS görülme sıklığı beyazlara (%17) göre daha yüksek tespit edilmiştir (158). Ancak bu verilerden farklı olarak yaşlı hastalarda ırka dayalı anlamlı bir fark bulunmamıştır (159). Irk grupları arasındaki bu farklılıkların temel olarak kraniyofasiyal anatomideki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Obezite ve artmış VKİ, OUAS'ye eğilimi arttırmaktadır. OUAS riski VKİ >30 kg/m² olanlarda 8-12 kat artmaktadır. VKİ >40 kg/m² olan morbid obezlerde bu risk daha da yüksektir. Ayrıca yüksek bel/kalça oranı ve artmış boyun çevresi de OUAS riskini arttırmaktadır (160,161). Vücut ağırlığındaki %10'luk bir artış, orta ve şiddetli OUAS'de altı kat artışa neden olmakta AHI değerini %32 arttırmaktadır; vücut ağırlığındaki %10'luk bir azalma AHI değerini %26 oranında azaltmaktadır (162).

Kraniyofasiyal veya üst solunum yolu anormallikleri, OUAS riskini arttırmaktadır (153). Anormallik örnekleri arasında; anormal bir maksilla veya kısa bir mandibula, geniş bir kraniyofasiyal taban ve çocuklarda yaygın olarak tonsil ve adenoid hipertrofisi yer almaktadır.

Sigara içmek OUAS riskini arttıran bir diğer risk faktörüdür ayrıca var olan semptomların kötüleşmesine de sebep olabilmektedir. Ailede horlama veya OUAS tanısı olması, burun tıkanıklığı, alkol ve narkotik ilaçlar benzeri nöromuskuler aktiviteyi azaltan sedatif-hipnotik ajanlar da OUAS riskini arttırmaktadır.

2.1.7.3 OUAS ve İlişkili Hastalıklar

OUAS hastalarında birçok hastalığın görülme sıklığı artmıştır. İnme, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, diyabet, atriyal fibrilasyon, aritmiler, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve depresyon gibi hastalıkların görülme sıklığı OUAS hastalarında artmıştır. Orta veya ağır OUAS tanılı kişiler, bu komorbid durumlar açısından daha yüksek risk altındadır (163).

2.1.7.4 Klinik Özellikler ve Semptomlar

OUAS hastalığının tanısında altın standart yöntem PSG olsa da klinik tanı da oldukça önemlidir. OUAS’de majör semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz uykuçukluluğudur. OUAS semptomları, uykuda meydana gelen semptomlar ve uyanıklıkta meydana gelen semptomlar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2).

Tablo 2: OUAS Semptomları

<u>Uyku Semptomları</u>	<u>Uyanıklık Semptomları</u>
Horlama	Gündüz Aşırı Uykululuk Hali
Solunum Durması	Sabah Yorgun Uyanma
Nefes Nefese Uyanma	Sabah Baş Ağrıları
Uykunun Bölünmesi	Hafıza Sorunları
Uyku Bölünmesi Sonrası Uyuyamama	Dikkat Sorunları
Uykuda Terleme	Duygudurum Bozuklukları
Gece İdrar Yapma İhtiyacı	Libido kaybı
Diğer Semptomlar	Diğer Semptomlar

Horlama yaygın bir semptom olup sıklıkla doktora başvuru sebebidir. Horlama anatomik nedenler, aşırı alkol kullanımı, obezite, endokrin sebepler gibi birçok sebebe bağlı ortaya çıkabilir. OUAS’de görülen solunum durması, resüsatif solunum, nefes nefese uyanma gibi semptomlar genelde horlamaya eşlik eder. Hasta genelde horlamasının ve ilişkili semptomların farkında değildir bu sebeple hastanın yatak partnerlerinden veya yakınlarından anamnez almak gerekebilir. Horlama OUAS’de sık görülen bir semptom olmakla beraber, OUAS için özgüllüğü %50’nin altındadır (164).

Uykuda solunumun durması genelde hastaların yatak partnerlerinin fark ettiği, daha az sıklıkta hastanın bu periyotta uyanması, boğulma hissi ve nefes nefese uyanma semptomlarının eşlik ettiği bir semptomdur. Yapılan bir sistematik incelemede gece boğulma veya nefes nefese kalmanın, horlamaya göre daha düşük bir duyarlılığı (%52’ye karşı %80) ancak daha yüksek özgüllüğü (%84’e karşı %50) vardır (164).

OUAS’deki uyuyamama şikâyetinin birincil insomniden ayırt edilmesi gerekir. OUAS’de solunum durması, nefes nefese kalma semptomlarına bağlı olarak tekrarlayan uyanmalar, uykuyu idame ettirmede zorlanmaya sebep olur. Bu durumun bir sonucu olarak da uyuyamama ortaya çıkabilir (165).

Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne ve uyanıklık reaksiyonları sonucu ortaya çıkan uyku bölünmeleri ve bazen buna eşlik eden tekrar uykuya dalmama

sonrasında hastalar ertesi gün sabah yorgun uyanırlar ve gün içinde aşırı uyku ihtiyacı hisseder. Hastaların gündüz aşırı uyku haline bağlı olarak: gündüz motor aktivitelerinde etkilenme, öğrenme becerilerinde azalma, hafızada zayıflama ve dikkatte azalma meydana gelir (166,167). OUAS hastalarında sıkça görülen gündüz aşırı uyku halini, yorgunluktan ayırt edebilmek için Epworth uykululuk skalası kullanılabilir.

Sabah baş ağrıları tedavi edilmemiş OUAS hastalarında sık görülen semptomlardandır. Çeşitli çalışmalarda OUAS hastalarının %10'u - %30'u arasında raporlanmıştır. Baş ağrısı genellikle bifrontal ve sıkıştırıcı bir baş ağrısıdır. Baş ağrısı genellikle sabah uyandıktan sonra ortaya çıkar, birkaç saat sürebilir. Baş ağrısına mide bulantısı, fotofobi, fonofobi eşlik etmez. Sabah baş ağrısının patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamıştır (168,169).

OUAS hastalığında klinik tanının önemli bir parçası fizik muayenedir. Fizik muayenede sık karşılaşılan bazı bulgular mevcuttur. Obezite ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en sık görülen klinik bulgulardan biridir. OUAS ile kısa-kalın boyun ya da artmış bel çevresi arasında bir ilişki vardır. Hastalarda üst solunum yolu patolojilerine ait; artmış orofarengeal doku, uzun ve gevşek yumuşak damak ve düşük seviyeli palatal ark, büyük dil, hipertrofik tonsil, lateral farengeal bantların kalınlaşması, nazal septum deviyasyonu bulguları olabilir. Ayrıca OUAS ilişkili hastalıkların muayene bulguları da eşlik edebilir.

2.1.7.5 Polisomnografi ve Diğer Tanı Yöntemleri

OUAS tanısında altın standart yöntem PSG'dir. Diğer tanı yöntemleri tanıya yardımcı olma özelliği taşırlar.

PSG öncesi hazırlık aşamasında hastaların alkol veya kafein tüketmesi, altta yatan uyku bozukluğunun doğasını ve şiddetini değiştirebilir. Örneğin, alkol OUAS'yi şiddetlendirebilir ve uyku yapısını değiştirebilir. Kafein uykusuzluğa ve uyku bölünmesine sebep olabilir.

PSG kaydı esnasında hasta bir uyku odasına alınır. Bu oda teknisyenin uyku kaydı esnasında odaya girmeden hastayı görebildiği kamerayla donatılır. Hastayla

teknisyenin gerekli durumlarda iletişim kurabilmesi için odada ayrıca bir ses sistemi ya da telefon bulunabilir. Hastanın nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, fizyolojik ve fiziksel parametrelerin monitörizasyonu için hasta çeşitli cihazlara bağlanır. Hastanın parametreleri bir taraftan dijital ortama bilgisayar tarafından kaydedilirken bir taraftan da teknisyen gece boyu meydana gelen özellikli durumları tarafından kaydeder. PSG kaydı bittikten sonra dijital veriler, uyanıklık durumları, uyku evreleri, fizyolojik ve patolojik olaylar önce bilgisayar programı ardından bir ya da daha fazla teknisyen tarafından puanlanır. PSG sadece OUAS tanısında değil, hastalığın tedavisinde kullanılacak olan bir pozitif hava yolu basıncı için doğru basınç değerlerinin belirlendiği titrasyon çalışmasında da önemli bir yöntemdir.

PSG kaydı esnasında EEG ve EOG (min-maks: 0,3 Hz - 35 Hz), EKG (min-maks: 0,3 Hz - 70 Hz), EMG ve horlama için (min-maks: 10 Hz - 100 Hz), oronazal termal akım, torakoabdominal bant sinyalleri (min-maks: 0,1 Hz - 15 Hz), nazal basınç (direkt akım ya da min-maks: $\leq 0,03$ Hz - 100 Hz) için standart frekans aralığı önerilmiştir (47).

Klinik tanı yöntemleri hastadan alınan anamnez, hastanın semptomları, risk faktörleri, ilişkili hastalıklar ve fizik muayene bulgularının oluşturduğu bir bütündür. OUAS hastalarında üst solunum yolu anatomisini değerlendirmek amacıyla radyolojik tanı yöntemleri kullanılabilir. Yine üst solunum yolu anatomisini değerlendirmek için endoskopik olarak nazofarengolaringoskopi yapılabilir.

2.1.7.6 Tedavi

Tedavi edilmeyen OUAS hastalarında gündüz aşırı uyku hali, artmış metabolik bozukluklar, artmış kardiyovasküler hastalıklar ve ölüm riski mevcuttur. Bu sebeple tedavisiz OUAS hastaları önemli bir halk sağlığı problemidir. Davranış değişikliği ve hasta eğitimi, pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi, cerrahi tedavi, ağız içi araç bazı tedavi yöntemleridir.

OUAS hastalarının düzenli egzersiz yapması, sigara ve alkol kullanımının sınırlandırılması mümkünse bırakılması, normal sınırlarda VKİ sahip olmaları, OUAS ile ilişkili ya da OUAS'yi kötüleştiren hastalıklarının tedavisi; bu konularda hastaların

davranış değişikliğine teşvik edilmesi ve hastaların eğitilmesi oldukça önemlidir (170).

OUAS tedavisindeki temel yöntem PAP tedavisidir. PAP tedavisi pozitif faringeal transmural basıncı koruyarak ve ekspirasyon sonu akciğer hacmini artırarak, apne ve hipopne gibi üst hava yolu kollapsına bağlı solunum olaylarını engellemektedir (171).

PAP tedavisine uyum sağlamayan, tedavisi başarısız olan ya da PAP cihazı kullanmak istemeyen hastalarda ağız içi araç ve üst solunum yolu cerrahisi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (170).

OUAS hastalarında kullanılabilecek farmakolojik ajanlar için birçok çalışma yapılmış ancak etkin başarı elde edilen bir ajan olmamıştır (172). OUAS için FDA tarafından onay alan bir farmakolojik ajan yoktur.

2.2. Zaman ve Zaman Algısı

Zamanın tanımı felsefe, psikoloji, sosyoloji ve kuantum fiziği gibi farklı bilim dallarının bakış açısına göre değişebilir. Fizyolojik olarak zaman, olayların süreçlerinin ya da iki olay arasındaki sürecin ölçümü olarak tanımlanabilir. Tüm davranışlarımız bir zaman dilimi içerisinde ortaya çıkar ve bunun bir sonucu olarak zaman; hareketlerimizde, düşüncelerimizde, beslenme, iletişim, uyku, işbirliği veya rekabet gibi bütün davranışlarımızda yer alan bir boyut olarak yerini alır. Zaman bireyin farkında bile olmadığı birçok fizyolojik sürecin parçası olduğu gibi insan ilişkilerinin ve devlet ilişkilerinin sistematığının bir parçasıdır. Tüm dünyanın zaman için ortak bir dil oluşturabilmesi ve bu ortak dil üzerinden anlaşabilmesi objektif zaman birimleriyle mümkün olmuştur. Mikrosaniye, milisaniye, saniye, dakika, saat, gün, hafta, ay, yıl, yüzyıl vb. zaman birimleri objektif zaman birimleridir. Sayılarla ifade edilir ve herkes için geçerli olan zaman birimleridir. Objektif zaman dünyanın her yerinde aynı şekilde vardır ve bireylerden bağımsız olarak kozmik süreçler sonucunda ortaya çıkar, bu sebeple fiziksel zaman olarak da isimlendirilir.

Zaman algısı ise zamanı anlama yeteneğidir. İnsanlar, bir olayın ne kadar süre devam ettiğinin ya da iki olay arasında ne kadar süre geçtiğinin farkındadır. İnsan

beyni zamanı sürekli algılamaktadır. Tanımda da bahsettiğimiz gibi zamanın algılanması bir yetenektir ve bu yetenek beynin bir yeteneğidir aslında. Zamanı anlama yeteneği insan beyninin birçok yeteneği gibi; genetik ve çevresel, fizyolojik ve patolojik süreçlerden etkilenir. Zaman algısı; bütün bu süreçlerin sonucunda bir bireyin objektif zamanı algısına göre şekillenen, hem iç hem de dış faktörlerden etkilenen, kişinin sahip olduğu planlar, hedefler, sosyal yapı veya deneyimledikleri olaylar çerçevesinde öznel süreçlerle algılamasıdır (4-6).

Zaman algısı yeteneği, hepimizin hayatımızda belki de çok farkında olmadan kullandığı bir yetenektir. Yolda karşıdan karşıya geçerken uzaktan gelen aracın hızına göre karşıya geçmememiz ya da hangi yürüyüş hızıyla karşıya geçeceğimize karar vermemiz bu sayede trafik kazasından kaçınmamız, bir konuşma yaparken konuşmamızın hızını ayarlamamız ve bu konuşma esnasında harflerin artikülasyonunu sağlarken dilimizin ne zaman damağımıza ne zaman dişimize değeceğini farkına bile varmadan ayarlamamız zaman algısı yeteneğimizin bir sonucudur. Şu an bu yazıyı yazarken klavyede ne zaman hangi harfe basılacağına ne zaman boşluk tuşuna basılacağına karar verip, dil bilgisine uygun bir yazı yazmada zaman algısının rolü vardır. Bu zaman algısı yeteneği sadece gündelik hayatımız için değil, dünya çapında ün kazanmış birçok profesyonelin başarıları için de çok önemlidir. Bir tenisçi final maçında, maç sayısında karşıdan hızla gelen bir tenis topuna bakıp, topun nereye düşeceğini hesaplayıp vücut kaslarını oraya doğru koşturmak üzere harekete geçirdikten sonra, yerden seken topa hangi kaslarını kullanarak hangi hızla hangi açıyla vuracağına, rakibinin konumuna bakarak ve nereye koşup yetişemeyeceğini düşünerek karar verir. Bu kararın istisnasız her aşamasında zaman algısının çok önemli bir rolü vardır. Bu örnekler çoğaltılabilir, şu kesindir ki zaman algısı yeteneği hayatta kalmamızda, güzel konuşmalar yapmamızda, makaleler yazmamızda, spor müsabakalarının şampiyonlarını belirlemede dahi rol olan beynin önemli bir yeteneğidir. Bu ardışık ve karmaşık motor aktivite örnekleri zamanın milisaniye düzeyinde algılanmasıyla ortaya çıkan örneklerdir. Mikrosaniyelerden günlere kadar objektif zamanın farklı birimleri, canlılar tarafından öznel zaman olarak algılanabilmektedir. İşittiğimiz sesin lokalizasyonunu algılamak mikrosaniye düzeyinde zaman algısı için güzel bir örnektir, ses dalgaları sesin geldiği taraftaki kulağa diğerinden yaklaşık 600-700 µs önce gelir, bu zaman farkı sayesinde sesin

hangi taraftan geldiğini anlayabiliriz. Deniz canlılarının ve yarasaların ekolojisiyle (biosonar) 100-200 μ s arası zamansal farklılıkların algılanmasına göre yollarını seçip hareket etmesi de hayvanlardaki mikrosaniye düzeyindeki zaman algısına bir örnektir (173).

Saniye-dakika genişliğinde süreçler için zaman aralığı tayini (interval timing) terimini kullanılır. Bilinçli zaman aralığı tahmininde bulunmayı sağlayan süreçtir. Zaman aralığı tayini dikkat, bellek ve karar verme süreçlerinden etkilenir. Zaman algısına dahil olan nöronal devreleri, diğer bilişsel süreçlere dahil olan devrelerden ayırmak oldukça güçtür. Daha önce trafikte defalarca durduğumuz bir kırmızı ışıktaki, kırmızı ışığın yeşil ışığa döneceğini zamanı tayin edip, tekrar harekete geçme hazırlığına başlamamız saniye-dakika düzeyinde zaman algısına örnek olarak verilebilir (173).

Gün düzeyinde zaman algısı ise sirkadiyen ritimdir. Canlı organizmalarda aynı olayların, her günün yaklaşık aynı zamanında tekrarlanmasını sağlayan biyolojik zamanlama sistemine sirkadyan ritim denir. Sirkadyan ritim, 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüyle düzenlenen, uyku ve uyanıklığı, iştahı ve pek çok açıdan metabolizmayı etkileyen (sıcaklık, kan basıncı, hormonlar) bir zaman algısı aralığıdır (173). Sirkadiyen ritmin, uyku ve saat ilişkisinden daha önce bahsedilmiştir (bunun için bkz: 2.1.4 Uyku ve Sirkadiyen Ritim).

Duyu organlarının bir duyuyu algılayabilmesi için fiziksel bir uyaran olması gerekmektedir. Örneğin bir gitar telinin belirli bir frekansta titreşmesiyle oluşan ses titreşimleri kulağa, oradan da işitme reseptörlerine ulaşır. Daha sonra belirli yollardan geçtikten sonra da işitme merkezinde algılanır. Buna örnek olarak görme için ışık-fotoreseptörler, ısı için sıcaklık-termoreseptörler de verilebilir. Zamanın algılanmasında bilinen bir fiziksel bir uyaran ve bilinen özelleşmiş bir reseptör yoktur (174). Zamanın nasıl algılandığı şu anki bilgiler ışığında net olarak bilinmemektedir (175). Bu bilinmezlik zamanın nasıl algılandığına dair görüş ve kuramların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Zaman algısının nöral temelleriyle ilgili başlıca iki görüş vardır: En çok üzerinde durulan temel görüş “içsel saat” olarak tanımlanabilecek pacemaker-akümülatör modelidir. İçsel saat modelindeki pacemaker ve sirkadiyen ritimdeki biyolojik ritmi üreten ısı ve sıcaklık gibi dış faktörlerden girdiler alıp

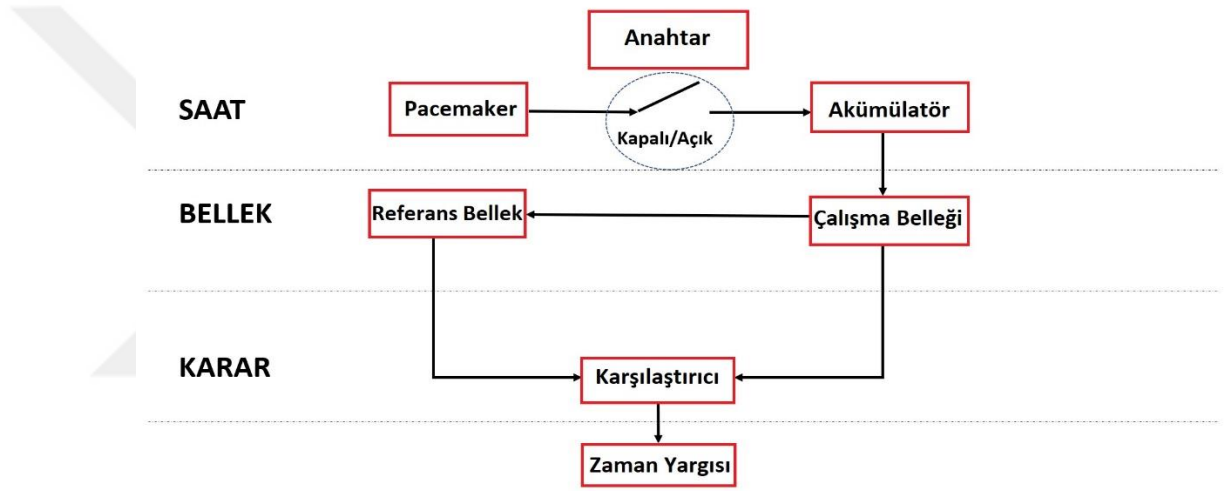
etkilenen hipotetik pacemaker (Şekil 2.1) arasındaki ortak noktalar dikkat çekicidir. Alternatif görüşler zaman algısının bir içsel saatle değil, nöral ağlar tarafından gerçekleştirildiğini öne sürer. Zaman algısıyla ilgili kuramların ortak noktası zaman algısının dış uyaranlardan ve bireysel faktörlerden etkilendiği gerçeğidir (176,177).

2.2.1 İçsel Saat modeli ve Sayıl Bekleyiş Kuramı

Zaman algısı çalışmalarında en çok üzerinde durulan, en çok kabul gören davranışsal ve fizyolojik açıdan daha açıklayıcı ve daha anlaşılır bulunan, içsel saat olarak tanımlanabilecek pacemaker-akümülatör prensibine dayanan Sayıl Bekleyiş Kuramıdır (SBK) (176–178). İç saatle ilgili literatürde bilinen ilk yazı 1960 yılında Michel Treisman tarafından kaleme alınmıştır, bu zaman algısı modelindeki eksikler tamamlanarak, SBK 1984 yılında John Gibbon tarafından literatüre eklenmiştir (179,180). Bu kurama göre içsel saat 3 temel bileşenden oluşur: pacemaker, anahtar ve akümülatör. Zaman algılanırken pacemakerden atımlar çıkar, pacemakerden çıkan atımlar birikmek üzere anahtardan geçerek akümülatöre gider; yani bu atımların akümülatöre ulaşması anahtarın kapanmasıyla mümkün olur. Kişi akümülatörde biriken atımlar hakkında bir yorum yapıp zaman hakkında bir karara varabilmek için, referans bellekte bulunan geçmiş dönemlerindeki biriken atım tecrübelerini yani zaman tecrübelerini karşılaştırır. Bu karşılaştırma işleyen bellekte yapılır. Bu karşılaştırma sonucuna göre, kişi bu süreçte ne kadar zaman geçtiği hakkında bir karar verir ve zamanla ilgili yargısını oluşturur. Bütün bu sürecin sonunda zaman algılanmış olur (180,181) (Şekil 2.2). Bu kuram, aynı zaman diliminin neden farklı algılanabildiğini açıklayabilmesi açısından oldukça değerlidir. Sevdiğimiz bir filmi izlerken geçen 120 saniyeyle bir sınavın en son anlarındaki 120 saniyeyi neden farklı algılarız? SBK'ye göre içsel saat hızlı çalışırsa zaman olduğundan daha yavaş akıyormuş gibi algılanır, içsel saat yavaş çalışırsa zaman olduğundan daha hızlı akıyormuş gibi algılanır. İçsel saatin normalde 1 saniyede 1 atım biriktirdiğini düşünelim, objektif zamanda 120 saniye geçerken içsel saat 120 atım biriktirecektir. İçsel saat daha hızlı çalışıp akümülatörde 240 atım biriktirse; kişi 120 saniyeyi 240 saniye gibi algılayacaktır ve bu kişi için zaman yavaş akıyormuş gibi algılanacaktır. Aynı kişi için objektif zamanda 120 saniye geçerken içsel saat yavaş çalışıp

akümülatörde 60 atım birikirse, kişi 120 saniyeyi 60 saniye olarak algılayacak bu kişi için zaman hızlı akıyormuş gibi algılanacaktır. SBK'ye göre içsel saatin hızının değişmesi zaman algısı için çok önemli bir faktördür. Bu da bize içsel saati nelerin etkilediğine, içsel saatin nasıl daha hızlı ya da daha yavaş çalıştığına dair yeni sorular sorduracaktır.

Şekil 2.2: Sayıl Bekleyiş Kuramı Şematik Sunumu (180 nolu kaynaktan değiştirilerek oluşmuştur)



2.2.2. İçsel Saati ve Zaman Algısını Etkileyen Faktörler

SBK'nin yaygın kabul görmesinin en önemli sebeplerinden biri, zaman algısıyla ilgili birçok fenomeni açıklayabilmesidir. Bu fenomenlerden en iyi bilineni, günlük hayatta sıkça karşılaşılan zamanın iyi vakit geçirirken hızlı geçtiği illüzyonudur. Hepimiz hayatımızda keyifli geçen bir vakitten sonra zaman ne kadar da hızlı geçti diye düşünmüşüzdür ya da bulunmak istemediğimiz bir ortamda, yapmak istemediğimiz bir işi yaparken zamanın bir türlü geçmediğinden hayıflanmışızdır. Bu illüzyon, Zakay ve Block tarafından SBK'ye yapılan bir ekleme ile "Dikkat ile İlişkili Kapı Modeli" (Attentional Gate Model) ile açıklanmaya çalışılmıştır (182). Bu modele göre dikkat, zamanın üzerinde toplanırsa pacemakerle akümülatör arasındaki anahtar kapanır ve pacemakerden çıkan atımlara akümülatöre ulaşır; böylece akümülatörde daha çok atım birikmiş olur. Daha çok atım, zamanın olduğundan daha uzun algılanması demektir yani bu kişi için zaman yavaş akmıştır. Ters durumda yani dikkat zaman üzerinde değil de başka süreçlerde toplanırsa, pacemakerle akümülatör arasındaki anahtar açık kalır, pacemakerden çıkan atımlar akümülatöre ulaşmaz ve akümülatörde daha az atım birikmiş olur. Daha az atım, zamanın olduğundan daha kısa algılanması demektir yani bu kişi için zaman hızlı geçmiş demektir (177,182). Bunu bir örnekle şöyle açıklayabiliriz. Bir kişi başka bir işinin olmadığı bir günde, aşık olduğu bir insanla deniz kenarında el ele tutuşup yürüyüş yaparken dikkati zaman üzerinde değildir. Bir saatlik bu yürüyüş esnasında dikkat anahtarı zaman için açık durumdadır, çünkü kişi zamana odaklanmamıştır. Pacemakerden çıkan atımlar anahtarın açık olması sebebiyle akümülatörde daha az birikmiştir; bu kişi için zamanı olduğundan daha kısa algılamıştır yani zaman hızlı akmıştır. Aynı kişinin, aynı bir saati bütün işlerini bırakıp analog bir saate bakarak ve geçen her saniyeyi kaydederek geçirdiğini düşünelim, dikkat tamamen zaman üzerindedir ve bu sebeple anahtar kapalı durumdadır. Pacemakerden çıkan atımlar anahtarın kapalı olması sebebiyle akümülatörde daha çok birikmiştir; bu kişi için zaman daha uzun algılamıştır yani zaman yavaş akmıştır. Günlük yaşamımızda birçok defa tecrübe ettiğimiz bu illüzyon bazı deney düzenekleriyle incelenmiştir. Yapılan deneylerde katılımcılar dikkat kaynaklarını zamanlama görevi dışındaki görevlere yönelttiğinde, zaman kesitlerini olduğundan daha kısa değerlendirmiştir (183,184). Dikkatin özellikle NA aracılığıyla, kapı açıklığını değiştirdiği böylece zaman algısının değiştiği öne sürülmüştür (185).

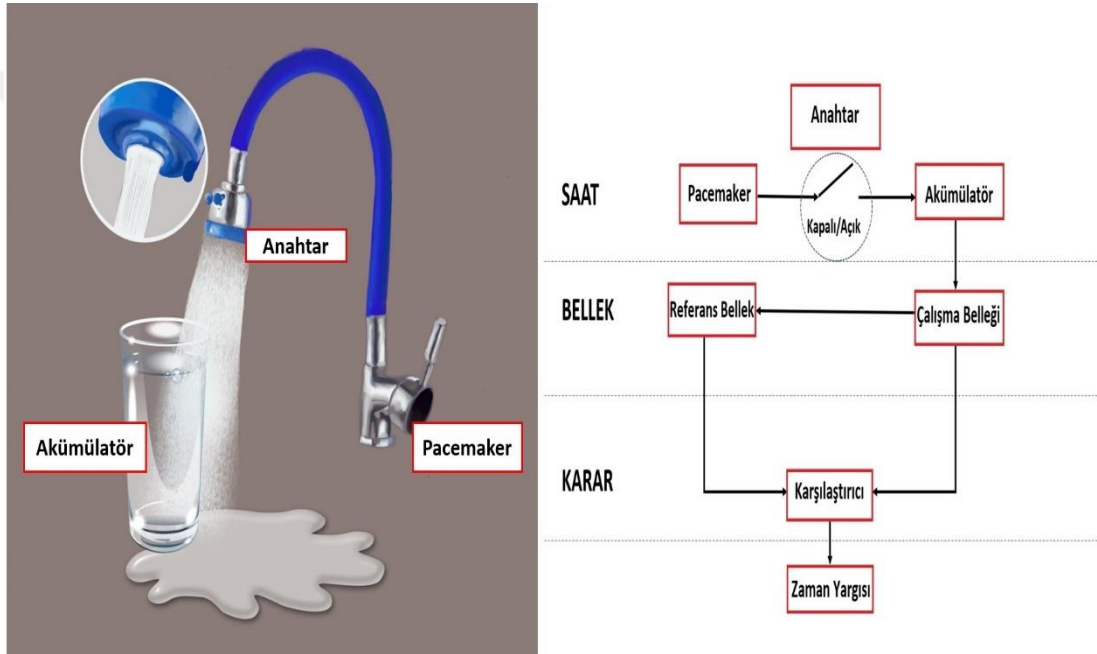
Dikkat dışında içsel saati ve zaman algısını etkileyen bir diğer bileşen emosyon ve uyarılma seviyesidir. Yüksek uyarılma seviyesinin pacemakerden çıkan atımları arttırdığı ve böylece zaman algısını değiştirdiği düşünülmektedir (177,186). Yüksek uyarılma seviyelerinde pacemaker hızlanacak ve daha çok atım çıkacaktır, bunun sonucunda akümülatörde daha çok atım birikecek ve geçen süre daha düşük uyarılma seviyesiyle edinilen tecrübelerle karşılaştırılarak daha uzun algılanacaktır. Gündelik hayatımızda sıkıntılı kriz anlarında zamanın yavaş akması ve olduğundan uzun algılanması, yüksek uyarılma seviyesiyle açıklanabilir. Örneğin şiddetli bir deprem esnasında 1 dakika süren bir deprem, 5 dakika devam etmiş gibi algılanabilir. Çünkü o esnada kişi için uyarılma seviyeleri üst düzeydedir, bu sebeple pacemaker hızlanmış ve daha çok atım çıkarmıştır. Bunun sonucunda akümülatörde daha çok atım birikmiştir. Geçen süre, geçmişte daha düşük uyarılma seviyelerinde geçen süreyle karşılaştırıldığında zaman olduğundan daha uzun algılanmıştır yani kişi için zaman yavaş akmıştır. Emosyon ve uyarılma seviyesinin zaman algısı üzerinde etkili olduğunu araştıran yayınların sayısı, dikkatin zaman algısı üzerindeki etkisini araştıran yayınların sayısının yanında oldukça kısıtlıdır (181).

Zaman algısında pacemaker-anahtar-akümülatörden oluşan içsel saat dışında bellek de önemli bir rol oynamaktadır. Zaman tanımı gereği bir süreç ise o sürecin ne zaman başladığı ne kadar yaşandığı ve ne zaman bittiği çalışma belleğinde kodlanmalıdır. Başlangıç ve bitiş noktası olan bu süreç, referans bellekteki geçmiş süreç tecrübeleriyle karşılaştırılır; bu karşılaştırma çalışma belleğinde yapılır. Zamanın algılanmasında önemli görevi olan çalışma belleğinin düzgün çalışmaması ya da hasarlanması zaman algısını etkiler (187).

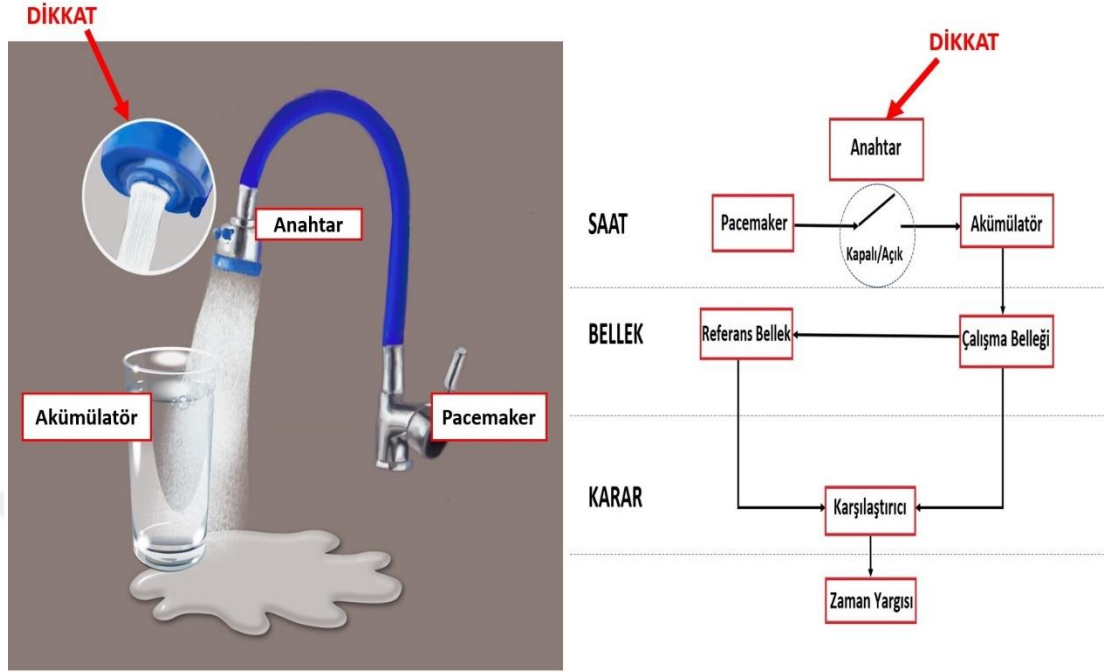
Sonuç olarak içsel saati, Sayıl Bekleyiş Kuramını ve Dikkat Kapı Modelini zaman çeşmesi alegorisi ile özetleyebiliriz. Zamanı, bir çeşmeden akan suya benzetirsek, çeşmenin debisini değiştiren musluk sapı SBK'deki pacemaker olur. Çeşmenin ucundaki musluk başlığı ise SBK'deki anahtar olur. Bu zaman çeşmesinin altına tuttuğumuz ve doldurmaya çalıştığımız bardak SBK'deki akümülatör olur (Şekil 2.3). Doldurduğumuz zaman bardağını, geçmişteki zaman bardaklarımızla kıyaslama işlemini referans bellekte yaparız. Bunların sonucunda zaman çeşmesinden, zaman bardağına, ne kadar zaman doldurduğumuza karar veririz ve zaman bardağındaki zamanı algılamış oluruz. Zamanın, etrafa yayılmadan direkt bardağıma akmasını;

dikkat yoluyla, anahtarımızı yani musluk başlığımızın özelliğini değiştirerek yapabiliriz. Böylece zaman bardağımızda daha çok zaman biriktirmiş oluruz. Dikkatimiz zaman çeşmesinde olmazsa zaman bardağımıza daha az zaman doldururuz (Şekil 2.4). Bazı araştırmacılara göre emosyonlarımız ve uyarılabilirlik seviyemiz, musluk sapı aracılığıyla zaman çeşmemizin debisini değiştirerek zaman algımızı değiştirebilir (Şekil 2.5).

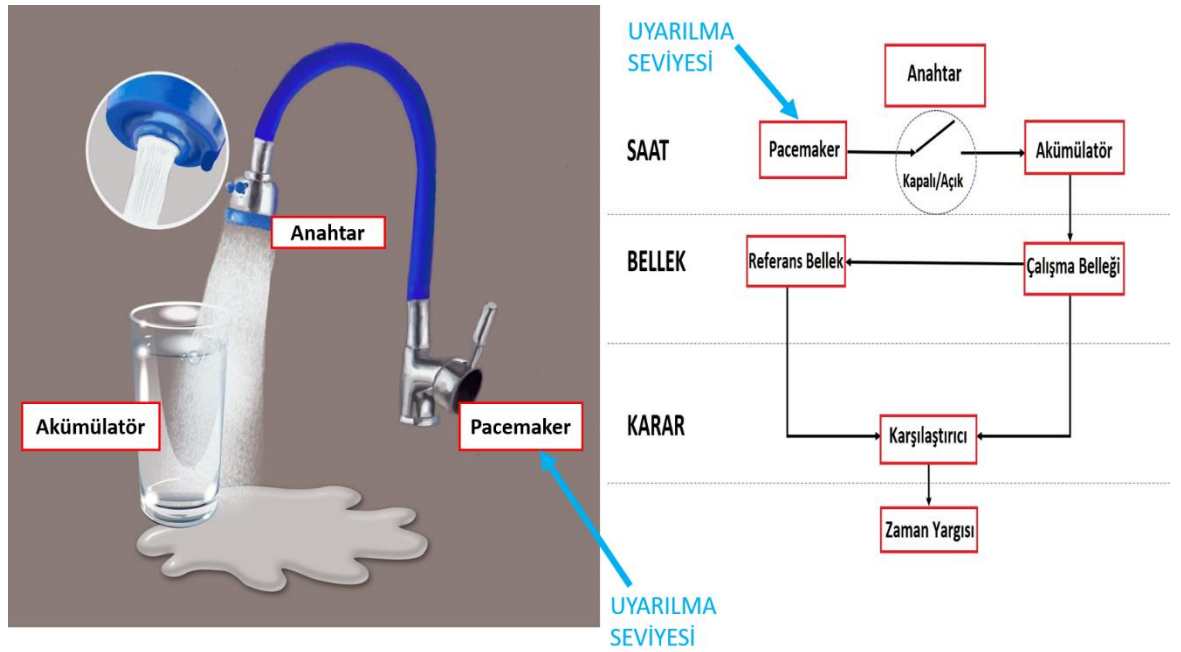
Şekil 2.3: Zaman Çeşmesi Alegorisi ve Sayıl Bekleyiş Kuramı



Şekil 2.4: Zaman Çeşmesi Alegorisi ve Dikkatin Rolü



Şekil 2.5: Zaman Çeşmesi Alegorisi ve Uyarılma Seviyesinin Rolü



2.2.3. Zamanın Nöroanatomi ve Nörobiyolojisi

Zaman algısının belirgin bir reseptörü olmadığı için, zamanın beynin hangi bölgesinde algılandığını, reseptörlerin yoğunlaştığı beyin bölgesinden yola çıkarak anlamak mümkün değildir. Zaman algısının beynin hangi bölgesine lokalize olduğu net olarak bilinmemekle beraber; herhangi bir sebeple hasara uğramış veya transkranyal manyetik stimülasyonla (TMS) uyarılmış beyin bölgelerinden yola çıkarak ve özellikle fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarıyla oldukça yol alınmıştır. Yapılan çalışmalara göre zamanın algılanması tek bir lokasyonda değil birden çok anatomik bölgenin görev aldığı bir mekanizmayla gerçekleşmektedir (188). Bu anatomik yapılar arasında anterior ve posterior singulat korteks, anterior insula, prefrontal korteks (PFK) ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), inferior frontal gyrus, posterior ve inferior pariyetal korteks, superior temporal gyrus, supplementary motor alan, serebellum, hippokampus olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (189). Çalışmalardan elde edilen verilere göre farklı zaman aralıklarında farklı anatomik yapıların daha çok görev aldığı düşünülmektedir. Saniyealtı sürelerde ön planda serebellum olmak üzere frontal operkulum, insula ve dorsolateral prefrontal korteks görev alan başlıca alanlardır. Saniye-dakika gibi sürelerde bazal ganglionlar, prefrontal korteks ve posterior pariyetal korteks, anterior singulat girus ve SCN oluşan bir talamokortiko-striatal devrenin görev aldığı gösteren çalışmalar mevcuttur. Gün düzeyinde zaman algısında yani sirkadyen ritimde SCN, hipotalamus, talamus, pineal bez ve end organların görev aldığı düşünülmektedir (18,189–191).

Serebelluma zaman algısında özellikle saniyealtı zaman diliminin algılanmasında önemli görevler atfedilmiştir (192). Farelerle yapılan bir deneyde; serebellar bölgesi hasarlı farelerin, kısa süreli uyarıların temporal diskriminasyonunda sağlam farelere göre başarısız olduğu görülmüştür. Bu deney serebellumun, bir milisaniyelik kontrolör gibi çalıştığını göstermektedir (193). Motor öğrenme, adaptasyon, sinerjileri kontrol etme ayrıca hafıza edinme, depolama ve geri alma gibi dolaylı olarak zamanla ilgili diğer işlevler de serebellum görev alır (194). Kollektif kas grubu kasılmalarının zamanlamasında serebelluma bir rolü vardır (195). Kısa süreli ölçeklerde tekrarlayan hareketlerde olduğu gibi, zamanlama gerektiren basit

görevlerde serebellum önemli görev alır (196). Yapılan iki ayrı TMS çalışmasında serebellumun kısa zaman aralıkları görevinde bozulmaya sebep olduğu, uzun zaman aralıklarında önemli bir görev üstlenmediği ortaya konmuştur (197,198). Ayrıca serebellumun saniyealtı bu kısa zaman aralıklarını işlerken belleğin devreye girmediği görülmüştür (197). Bir başka çalışmada da serebellum kısa zaman aralıklarını değerlendirirken dikkat ya da bellek daha az etkilendiğini; çünkü dikkat ve belleğin çok kısa zaman aralıklarının değerlendirilmesinde çok aktif bir rol almadığı ortaya konmuştur (199).

Bazal ganglionların modalite, seçilen test, süreden bağımsız olarak zaman algısıyla ilgili tüm süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir. Striatum, kortikal ve talamik girdilerin bir detektörü olarak anılır. Dopamin aracılığıyla yapılan striatal modülasyon “interval timing” için önemlidir. Motor zamanlamayı ölçen testler putamen gibi lateral alanlarda, algısal zamanlamayı ölçen testler daha çok kaudat ve globus pallidus gibi medial alanlarda aktivasyon artışı yapmaktadır (185,200,201).

Sağ PFK’nin özellikle sağ DLPFK’nin zaman algısıyla ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Sağ frontal korteksin dikkat ve bellek için önemli bir alan olması sebebiyle lezyonlarında, dikkat ve belleğin bileşeni olduğu saniye-dakika düzeyinde zaman aralıklarının algılanmasında bozulmalar meydana gelmektedir (199). Sağ frontal bölge hasarı ve ihmal semptomu olan hastalarla yapılan bir çalışmada zaman algısının değiştiği ortaya konmuştur (202). Bir başka çalışmada sağ DLPFK’ye tekrarlayan inhibitör TMS uygulaması sonrası uzun zaman aralıklarını yeniden üretme görevinde bozulma meydana gelmiştir (197). Zaman algısında sağ PFK ve sol PFK’nin rolünü karşılaştıran bir TMS çalışması ; sağ DLPFK’ye yapılan TMS uygulamalarının zaman algısını bozduğunu, sol DLPFK’ya yapılan TMS uygulamalarının zaman algısını bozmadığını ortaya koymuştur (203).

Zaman algısı ve nörotransmitterler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu sınırlı çalışmalarda en çok üzerinde durulan nörotransmitter dopamindir. Parkinson hastalığı tanımlı hastalarda kullanılan dopaminerjik ajanların kesilmesiyle bu hastalarda zaman algısında bozulma olduğu görülmüştür. Parkinson hastalarının kısa zaman aralıklarını daha uzun, uzun zaman aralıklarını da daha kısa algılamaya meyilli olduğu görülmüştür; bu durum “göç etkisi” olarak adlandırılmaktadır. Parkinson

hastalarında görülen göç etkisi; striatal atım frekansı modeli bağlamında, bu dopaminerjik etkinin kortikal salınımların oranındaki bir azalmadan ve azalan dopaminerjik girdinin bir sonucu olarak striatal dikenli nöronların bağlanması kaynaklandığı varsayılarak açıklanabilir (204).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada dopamin agonistleri (ör. metamfetamin) verilen sıçanlarda içsel saatin hızlandığı, dopamin antagonistleri (ör. haloperidol) verilen sıçanlarda içsel saatin yavaşladığı görülmüştür (205,206), Her iki ilaç da aynı anda verildiğinde sıçanlar ve kontrol grubunun birbirine benzer performans gösterdikleri görülmüştür (207).

Zamanın olduğundan kısa algılanması sağa kayma, olduğundan uzun algılanması sola kayma olarak adlandırılır (177). Kolinergic ya da antikolinergic ilaçların bellek üzerinden zaman algısını ani olarak değil ama kademeli olarak değiştirdiği düşünülmektedir. Fizostigmin gibi kolinergic etkili ilaçlar kademeli olarak sola kaymaya yani zamanın olduğundan uzun algılanmasına sebep olurken; atropin gibi antikolinergic etkili ajanlar sağa kaymaya yani zamanın olduğundan kısa algılanmasına sebep olur (208,209).

Glutamatın dopamin üzerinden zaman algısında görev aldığı düşünülmektedir, tonik dopamin salınımları için glutamaterjik aktivasyona gereksinim vardır. GABA da zaman algısında rol alan nörotransmitterlerden biridir. Yapılan bir manyetik rezonans spektroskopi çalışmasında GABA seviyelerinin zamanın olduğundan kısa yorumlanmasıyla korele olduğu gözlemlenmiştir (210). 5HT_{2A}/5HT_{1A} agonisti hallüsinogen mantar psilosibinin, sensorimotor entegrasyonu, motor hız ve işleyen belleği bozduğu ve bunun sonucunda 2.5 saniye üzerindeki aralıklarda zaman algısını bozduğu gösterilmiştir (211).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın öncesinde Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/12/2021 tarih ve 27/V sayılı kararıyla onaylanmıştır. Tüm katılımcılara işlem öncesinde bilgilendirme yapılarak imzalı onam formları alınmıştır.

3.2. Örneklem

Çalışmamız prospektif olarak planlanmış ve 2009 Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır. Etik kurul onayı alınmasını takip eden ilk pazartesi hasta alımına başlanmış olup, son hasta alım tarihi 02.01.2023'tür. Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda PSG kaydı alınan AHİ ve REM AHİ değerlerine göre 20 Ağır OUAS, 20 Orta OUAS, 20 Hafif OUAS tanılı gönüllü ve 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubu sıralı olarak alınmıştır.

Katılımcılara yapılacak testlerden önce araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel bilgi verilmiştir ardından katılımcılar bilgilendirilmiş olur formunu ayrıntılı olarak okumuş ve imzalamıştır. Araştırma süresince tüm katılımcılara, aynı nöroloji hekimi olacak şekilde Dr. İnan ÖZDEMİR tarafından zaman algısı testleri uygulanmıştır. Testler tüm katılımcılara Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku ve Epilepsi Merkezi'nde, benzer fiziksel koşullarda, yeterince aydınlatılmış sessiz ve değişiklik göstermeyen tek bir odada, günün aynı zaman dilimi içerisinde yapılmıştır.

3.2.1. Katılımcıların Seçim Ölçütleri

Dahil Olma Ölçütleri:

1- Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda PSG kaydı yapılmış olmak

2- 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak

3- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak, yazılı onam vermiş olmak

Dışlama Ölçütleri:

1- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak

2- Alkol – madde kullanım bozukluğu

3- Zaman algısı ölçümü testlerini yapmaya engel işitsel ya da görsel engeli bulunmak

4- Aktif nörolojik ya da psikiyatrik hastalığa sahip olmak

5- Son 3 ayda herhangi bir hastalıkla ilgili tedavi protokolü değişmiş kişiler

6- Bilgilendirilmiş Olur Formunu imzalamayan kişiler

Dahil olma ölçütlerinin hepsini karşılayan, dışlama ölçütlerinden herhangi birine sahip olmayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Uygulanan İşlemler

3.3.1. Polisomnografik Değerlendirme

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Polikliniğine başvuran ve mevcut semptomları sebebiyle PSG kaydı yapılması planlanan hastalara uyku laboratuvarının doğal işleyişi bozulmayacak şekilde randevu verilerek PSG kaydına davet edildi. PSG kaydı öncesinde katılımcılara Epworth Uykululuk Skalası uygulandı.

Katılımcıların PSG monitörizasyonu Uluslararası 10-20 sistemine uygun olarak yerleştirilen 6 kanal EEG (F3-M2, O1-M2, C3-M2, F4-M1, O2-M1, C4-M1),

çene kasına ve tibialis anterior kasına yüzeysel olarak yerleştirilen EMG elektrotları, göz hareketlerini kaydetmek üzere sağ ve sol göze yerleştirilen 2 EOG elektrotu, kalp ritmini kaydetmek üzere EKG kanalı, oksijen satürasyonu için pulse oksimetre, apne ve hipopne değerlendirmeleri için yerleştirilen nazal kanül ve termistör, torakoabdominal hareketleri kaydetmek için respiratuar efor kemerleri ve vücut pozisyon sensörleriyle yapıldı. Hastalara uykuda PSG monitörizasyonu yapılırken video kamera kaydı ve solunum sesleri de kaydedildi.

Kayıtlamada toplam 4 cihaz kullanıldı, bu cihazlardan üçünün modeli Embla S 4500 ve birinin modeli Philips Respironics'ti. Skoring işlemi, Embla S 4500 cihazlarında RemLogic 3.4.1.2371 versiyonlu yazılımla Philips Respironics cihazında Sleepware G3 3.7.5 versiyonlu yazılımla yapıldı. Skoring işlemi, sertifikalı ve en az 5 yıl PSG skoring tecrübesi olan 7 teknisyen arasından rastgele seçilen 2 teknisyen tarafından yapıldı. Teknisyenler tarafından skoring yapılırken AASM'nin en güncel Uyku ve Uyku ile İlişkili Olayların Sınıflandırılmasında El Kılavuzu kriterlerine uygun olarak skoring yapıldı. Daha sonra skoring PSG kaydı uyku alanında tecrübeli ve sertifikalı 2 nöroloji hekiminden rastgele seçilen biri tarafından değerlendirildi ve ardından raporlandı.

Skoring işlemi yapılırken öncelikle epoklar uyanıklık, Evre N1, Evre N2, Evre N3, REM evresi şeklinde uyku evreleri belirlendi. Ardından AASM kılavuzuna göre solunum olayları skoring yapıldı.

PSG tetkikinde solunumsal olaylar dışında ortaya konan ve çalışmamızda da değerlendirilen bazı parametreler şunlardır:

Toplam Kayıt Süresi (TKS): Hastaya PSG monitörizasyonu için elektrotlar bağlanıp hasta yatağa alındıktan sonra kaydın başladığı anla kaydın sonlandırıldığı an arasında geçen süredir. Bir başka ifadeyle gece ışıkların kapandığı anla ışıkların açıldığı an arasındaki süredir.

Toplam uyku süresi (TUS): TKS'den hastanın uyanık kaldığı sürelerin çıkarılmasıyla elde edilir; gecenin uykuda geçen sürelerinin toplamıdır. Tüm gece içerisindeki NREM (N1, N2, N3) ve REM uyku evre sürelerinin toplamını da ifade eder.

Uyku latansı (UL): Kaydın başlandığı andan ilk uyku evresinin görüldüğü ana kadar geçen süredir.

REM uyku evresi latansı (RL): Uykunun başlangıcından ilk REM uykusu başlangıcına kadar geçen zamandır.

Uyku Etkinliği (UE): Toplam uyku süresinin, toplam kayıt süresine yüzde cinsinden oranlanmasıyla elde edilir. Uyku etkinliği yüzdelik olarak ifade edilir, $TUS/TKS \times 100$ formülüyle hesaplanır.

Uyku evrelerinin yüzdesi: Her bir uyku evresi için ayrı ayrı değerlendirilir. Yüzdesi hesaplanmak istenen evrede geçen toplam sürenin, toplam uyku süresine bölünüp ardından 100'le çarpılmasıyla hesaplanır.

AHI: uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

REM AHI: REM uyku döneminde saat başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

RDI: uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'nın toplam sayısıdır.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODI): uyku saati başına meydana gelen ortalama desatürasyon epizodlarının sayısını ifade eder; burada desatürasyon epizodları, ortalama oksijen satürasyonunda en az 10 saniye süren ≥ 3 'lük bir azalma olarak tanımlanır.

En düşük oksijen satürasyonu: uykuda ölçülen en düşük oksijen satürasyonudur.

T90: uykuda oksijen satürasyonunun %90'ın altında olduğu kümülatif sürenin, toplam uyku süresine yüzdelik oranıdır.

Katılımcılar AHI ve REM AHI skorlarına göre: <5 Normal, 5-15 Hafif, 16-30 Orta, >30 Ağır olarak sınıflandırıldı.

3.3.2 Uygulanan Ölçekler

Katılımcılara PSG kaydı öncesinde Epworth Uykululuk Skalası (EUS), zaman algısı testleri öncesinde Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) testleri yapılmıştır.

3.3.2.1 Epworth Uykululuk Skalası

PSG kaydı öncesinde katılımcıların gündüz aşırı uykululuk hali Epworth Uykululuk Skalasıyla (EUS) değerlendirildi (Şekil 3.1). Uyku sırasında meydana gelen solunum olayları ve uyanıklık reaksiyonları sonucu ortaya çıkan uyku bölünmeleri ve bazen buna eşlik eden tekrar uykuya dalamama OUAS hastalarında gündüz aşırı uyku haline yol açmaktadır. Hastaların gündüz aşırı uyku haline bağlı olarak: gündüz motor aktivitelerinde etkilenme, öğrenme becerilerinde azalma, hafızada zayıflama ve dikkatte azalma meydana gelir (166,167). EUS ilk olarak 1991 yılında yayınlanmıştır (212). EUS Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında yapılmıştır (213). Test toplam 8 sorudan oluşan bir ankettir. Günlük yaşam esnasında olan 8 aktivite sırasında kişilerin uykuya dalma yatkınlıkları sorgulanır. Her soru aynı şekilde 0 puanla 3 puan arasında derecelendirilerek puanlanır. Sorulan soruda kişinin uykuya dalma olasılığı hiçbir zaman olmuyorsa 0 puan, bazen oluyorsa 1 puan, genellikle oluyorsa 2 puan, sıklıkla oluyorsa 3 puan olarak puanlanır. Testten en az 0 puan, en fazla 24 puan alınabilir. Kişinin EUS sonucunun 0'a yakın olması gündüz aşırı uykululuğun az olduğu, 24'e yakın olması gündüz aşırı uykululuğun çok olması anlamına gelse de bu test için net bir eşik değer yoktur (214,215).

Şekil 3.1: Epworth Uykululuk Skalası (EUS)

Soru:	Hiçbir Zaman	Bazen	Genellikle	Sıklıkla
Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodaki uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?	0	1	2	3

3.3.2.2 Beck Depresyon Envanteri

Beck Depresyon Envanteri, Aaron T. Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Kişinin kendisine bir özdeğerlendirme yaptığı, özellikle depresyonda görülen duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçen bir testtir. Test toplam 21 sorudan oluşur, her soruda depresyonla ilişkili davranışsal özellikler irdelenir (Şekil 3.2). Katılımcılar soruları ‘bugün dahil son bir hafta’ olan duruma göre yanıtlar. Her bir sorunun cevabı 4 seçenekten oluşur, seçenekler kademeli olarak hiç olası değilden son derece olasıya doğru sıralanmaktadır ve 0 puanla 3 puan arasında skorlanır. Toplam puan 0 puanla 63 puan arasında değişir; 0- 9 puan normal, 10-16 puan hafif, 17-29 puan orta, 30-63 puan ciddi düzeyde depresif şikayetlerin varlığı olarak değerlendirilir (216). BDE’nin temel amacı depresyon tanısı koymak değildir, depresif belirtilerin derecesini objektif olarak sayılara dökmektir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Nesin Hisli Şahin tarafından yapılmış ve 1989 yılında yayımlanmıştır (217).

OUAS depresyon için bağımsız bir risk faktörüdür ve OUAS hastalarında depresyon görülme sıklığı artmıştır. OUAS tedavisinde kullanılan PAP tedavilerinin depresif yakınmaları da azalttığı bilinmektedir. Bununla birlikte psikopatolojik komorbiditeler hastaların tedavi uyumunu etkilemektedir.

Depresyondaki hastalar, zamanın bir türlü geçmediğini ve zamanın çok yavaş aktığını belirtebilirler; bunu destekleyecek şekilde depresif hastalarda öznel zaman algısında subjektif bir yavaşlama olduğuna dair çalışmalar mevcuttur ancak aynı çalışmada depresyonun zamanla ilgili yargıları temel olarak etkilemediği belirtilmiştir (218).

OUAS ile depresif bulgular arasında tanımlanmış net ilişkinin olması ve depresif bulgularla zaman algısı arasında sınırları net olarak belirlenmemiş bir ilişki olması sebebiyle bu çalışmamızda BDE’le katılımcıların depresif yakınmalarını ölçmeyi planladık.

Şekil 3.2: Beck Depresyon Envanteri

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- | | |
|---|---|
| 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum. | 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum. |
| 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor. | 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum. |
| 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. | 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum. |
| 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum. | 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum. |
| 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum. | 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum. |
| 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum. | 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum. |
| 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum. | 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim. |
| 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm. | 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. |
| 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi istesem de ağlayamıyorum. | 20 (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum. |
| 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızmıyorum. | 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıp yaptığını sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor. |
| 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum. | |

Toplam BECK-D skoru:.....

3.3.2.3 Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete ölçeği 1988 yılında Aaron T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Kişinin içinde bulunduğu anksiyete belirti ve bulgularının derecesini ölçen bu öz bildirim testi 21 sorudan oluşmaktadır (Şekil 3.3). Her soru çoktan seçmeli olarak için 0'dan 3'e kadar artan sırada puanlara sahip cevaplar içermektedir (219). Katılımcılar soruları 'bugün dahil son bir hafta' olan duruma göre yanıtlar. Alınan puan arttıkça kişinin anksiyete belirtilerinin şiddetlendiği varsayılır. BAÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1988 yılında Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (220). Bu ölçekte en az 0 puan en fazla 63 puan alınabilmektedir. 0-7 puan normal, 8-15 puan hafif düzeyde anksiyete, 16-25 puan orta düzeyde anksiyete, 26-63 puan ağır anksiyete bulgularını ifade eder.

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olan bireylerde artan OUAS prevalansı olabileceği gösteren çalışmalar olmakla beraber TSSB dışındaki anksiyete bozukluklarında artmış OUAS desteklemek için yeterli kanıt yoktur (221).

Yapılan bir çalışmada anksiyetenin zaman algısını uzattığı, bunun da esas olarak artan uyarılmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (222).

Bu veriler ışığında anksiyete ve zaman algısı ilişkisi sebebiyle çalışmamızda katılımcıların BAÖ'yü doldurmasını planladık.

Şekil 3.3: Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

3.3.3 Zaman Algısı Testleri

Zaman algısının değerlendirildiği test tasarımları: Motor zamanlamayı ölçen testler, Algısal zamanlamayı ölçen testler, Motor ve algısal zamanlamayı beraber ölçen test tasarımlarıdır.

3.3.3.1 Motor Zamanlamayı Ölçen Test Tasarımı

Motor zamanlama tasarımlarında, katılımcıya görsel ve/veya işitsel bir uyarı ile senkronize olarak yapacağı bir motor görev verilir.

Motor zamanlama tasarımlarında en sık kullanılan testlerden biri Parmak Vuru testidir. Bu testte katılımcıya düzenli bir şekilde sabit bir ritimde işitsel uyarı verilir ve katılımcıdan her duyduğu uyarıyla beraber senkronize bir şekilde, sabit bir ritimde bir tuşa basması istenir. Belirli bir süre sonra işitsel uyarı kesilir ve katılımcıdan işitsel uyarı yokken de öğrenilen sabit ritmi sürdürerek, aynı zamanlamayla tuşa basması istenir (223).

Ritmik Motor Zamanlama Testi

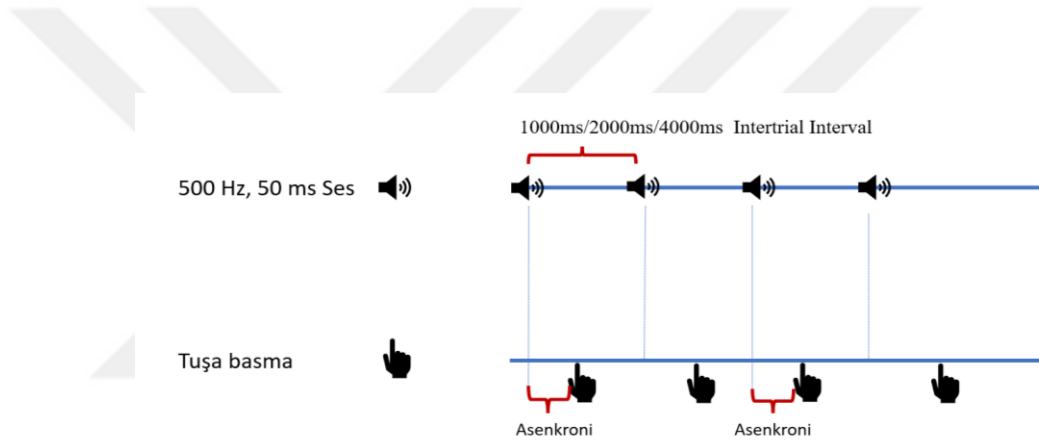
Çalışmamızda motor zamanlama test tasarımı olarak Ritmik Motor Zamanlama Testi kullanılmıştır. Bu test iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada katılımcıya dış sesleri duymasını engelleyecek şekilde takılmış bir kulaklıkla 500 Hz frekanslı, 50 ms süreli, sabit aralıklarla ritmik olarak tekrarlayan 20 ses tonu dinletilir ve katılımcıdan her duyduğu ses tonuyla eşzamanlı olarak tuşa basması (tapping) istenir. Gelen ses tonuyla motor yanıt arasındaki süre 120 ms'den uzunsu tuşa basma değerlendirmeye alınmaz. Bu ilk aşamanın bir diğer adı sensorimotor senkronizasyondur. Bu aşamayla 1000ms, 2000ms ve 4000ms için 3 farklı intertrial interval bulunur (Şekil 3.4).

Ritmik Motor Zamanlama Testinin ikinci aşamasında katılımcıya dış sesleri duymasını engelleyecek şekilde takılmış bir kulaklıkla 500 Hz frekanslı, 50 ms süreli, sabit aralıklarla ritmik olarak tekrarlayan 10 ses tonu dinletilir ve ardından ses kesilir. Ses kesildikten sonra katılımcıdan sanki bu ses tonları sabit aralıklarla ritmik olarak tekrarlamaya devam ediyormuş gibi boşluk tuşuna basmaya devam etmesi istenir. Bu

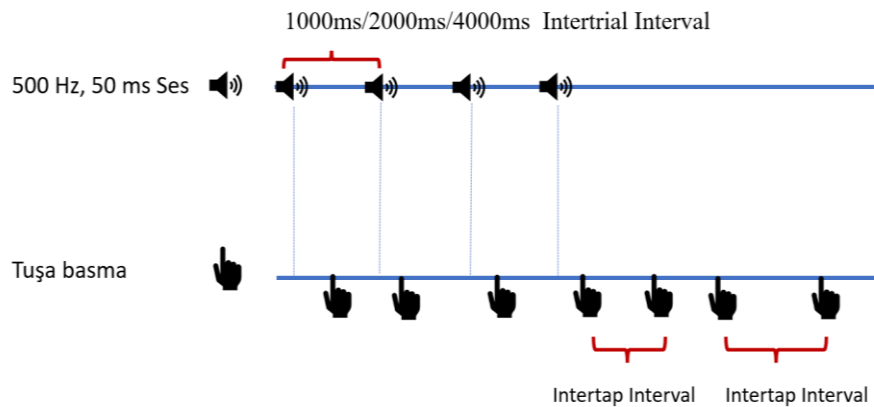
aşamaya Continuation tapping adı verilir. Bu aşamada da ilk aşamadaki gibi 1000ms, 2000ms, 4000 ms olmak üzere 3 farklı intertrial interval bulunmaktadır (Şekil 3.5).

İlk aşamada 1000ms, 2000ms, 4000ms için asenkroni ve asenkroninin Coefficient of Variation (CV) değeri kaydedilir. İkinci aşamada 1000ms, 2000ms, 4000ms için Intertap interval ve Intertap intervalin CV değeri kaydedilir. CV değeri standart sapmadır, test boyunca yanıtlardaki varyabiliteyi gösterir.

Şekil 3.4: Ritmik Motor Zamanlama Testi, 1.aşama (223 numaralı kaynaktan değiştirilerek oluşturulmuştur)



Şekil 3.5: Ritmik Motor Zamanlama Testi, 2.aşama (223 numaralı kaynaktan değiştirilerek oluşturulmuştur)



3.3.3.2 Algısal Zamanlamayı Ölçen Test Tasarımları

Algısal zamanlama test tasarımları prospektif ve retrospektif olarak ikiye ayrılır. Prospektif test tasarımında katılımcıya zaman diliminin sorulacağı bilgisi testten önce bildirilir, retrospektif test tasarımında ise katılımcıya zaman diliminin sorulacağı bilgisi testten önce bildirilmez. Çalışmamızda algısal zamanlamayı ölçen 3 ayrı prospektif algısal zamanlama testi kullanılmıştır.

Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi

Çalışmamızda kullandığımız prospektif algısal zamanlama testlerinden ilki Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testidir. Bu testte katılımcıya dış sesleri duymasını engelleyecek şekilde takılmış bir kulaklıkla 300 Hz frekansında bir ses tonu dinletilir. 300 Hzlik ses tonu tamamlandığında 1000 ms süreli bir sessizlik olur ardından 600 Hz frekansında ikinci ses tonu çalmaya başlar. Katılımcıdan ikinci gelen ses tonu, ilk ses tonunun süresi kadar çaldığı anda tuşa basıp sesi durdurması istenir; yani katılımcının bu testteki görevi, 2 farklı ses tonunun çalma sürelerini mümkün olduğunca eşitlemesidir. Testteki 300 Hzlik hedef ses tonu, farklı kombinasyon sıralamalarıyla 1000 ms, 2000 ms, 3000 ms, 4000 ms ve 5000 ms'den oluşur. 300 Hzlik beş farklı standart ton süresi için aynı işlem birden fazla kez tekrarlanır. Verilen yanıtların ortalaması bildirilen zaman (Bz) olarak kaydedilir. Her bir standart süre için verilen yanıtların gösterdiği değişkenlikler standart sapma olarak kaydedilir. Test esnasında katılımcının, içinden süreyi sayarak her iki ses tonunun zamanını eşitlemesini engellemek için ek bir görev verilir (Şekil 3.6). Bu ek görev şudur: 300 Hzlik ses tonuyla eş zamanlı olarak ekranda 2 şekil belirir ve ses tonunun kesilmesiyle şekiller kaybolur. 1000 ms sessizlik ve ardından gelen 600 Hzlik ses tonunun çalıp durdurulması sonrası ekranda tekrar bir şekil belirir. Ekranda beliren bu son şeklin, ilk gösterilen şekiller arasında olup olmadığı katılımcıya sorulur. Çeldirici olarak sorulan bu şekil sorusunun zaman algısını değerlendirmede bir rolü bulunmamaktadır; bu soruya doğru ya da yanlış cevap vermek zaman algısıyla ilgili verileri etkilememektedir.

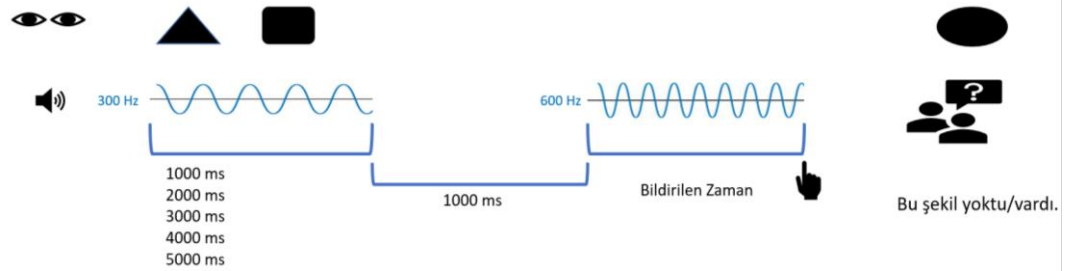
Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testiyle 1000 ms, 2000 ms, 3000 ms, 4000 ms, 5000 ms zaman aralıklarının her birisi için, ortalama bildirim süreleri ve test boyunca değişkenlikleri gösteren standart sapmaları hesaplanır. Ayrıca yapılan ek hesaplamalar ve her zaman dilimi için ; mutlak hata, oran ve değişkenlik katsayısı elde edilir (4).

Mutlak Hata, şu şekilde hesaplanmaktadır: $|B_z - Z_a|/Z_a$. Bu formüldeki B_z , test boyunca o zaman aralığı için bildirilen sürelerin ortalamasıdır. Formülde yer alan Z_a o zaman aralığının gerçek değeri. Mutlak hata ne kadar düşük olursa katılımcı o kadar iyi bir doğruluk performansı göstermiş demektir.

Oran, şu şekilde hesaplanmaktadır: B_z/Z_a .

Değişkenlik katsayısı bir diğer adıyla CV şu şekilde hesaplanmaktadır: O zaman aralığı için test boyunca bildirilen değerlerin standart sapması/ B_z .

Şekil 3.6: Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi (223 numaralı kaynaktan değiştirilerek oluşturulmuştur)



Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi

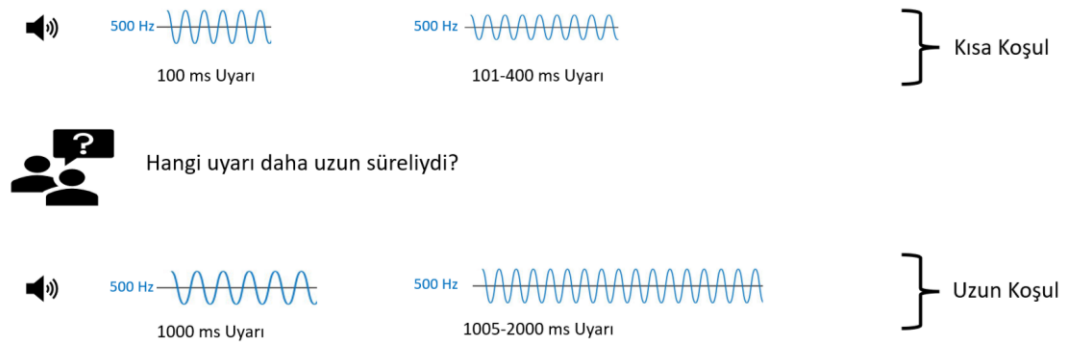
Katılımcılara uygulanan prospektif algısal zamanlama testlerinden ikincisi Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi'dir. Bu testte katılımcıya dış sesleri duymasını engelleyecek şekilde takılmış bir kulaklıkla aynı frekansta ama farklı sürede iki ayrı ses birçok defa dinletilir. Katılımcıdan seslerin süresini karşılaştırıp, hangisinin uzun/kısa olduğuyla ilgili hükme varması istenir. Test kısa koşul ve uzun koşul olmak üzere iki koşuldan oluşur. Kısa koşulda, seslerden biri 100 ms diğeri 101-400 ms aralığında değişkendir. Uzun koşulda seslerden biri 1000 ms diğeri 1005-2000 ms aralığında değişkendir (Şekil 3.7).

Zaman Aralığı Karşılaştırma Testiyle Weber fraksiyonu hesaplanır. Weber fraksiyonu kısa koşul için 100ms'ye, uzun koşul için 1000ms'ye yaklaşabilme becerisidir. Weber fraksiyonu: $\Delta t/t$ formülüyle hesaplanır.

Kısa koşul için Weber fraksiyonu: $(\text{test süresi} - 100)/100$ 'dür.

Uzun koşul için Weber fraksiyonu: $(\text{test süresi} - 1000)/1000$ 'dir.

Şekil 3.7: Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi (223 numaralı kaynaktan değiştirilerek oluşturulmuştur)

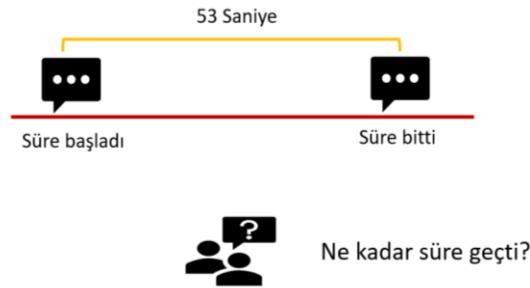


Zaman Aralığı Tahmin Testi

Çalışmamızda kullandığımız prospektif algısal zamanlama testlerinden sonuncusu Zaman Aralığı Tahmin testidir. Bu testte katılımcıya süre başladı komutu verilir, 53 saniye sonra süre bitti komutu verilir; katılımcıdan bu iki komut arasında ne kadar süre geçtiğini tahmin etmesi istenir (Şekil 3.8). Prospektif algısal zamanlama testlerinin doğası gereği katılımcıya, test başlamadan önce bir başlatıcı komut verileceği ardından bir sonlandırıcı komut verileceği ve bu iki komut arasında geçen süreyi tahmin etmesinin isteneceği, anlatılmalıdır. Bu test esnasında katılımcıdan, süreyi içinden saymaması istenir. Katılımcıya geçen süre sorulurken “kaç dakika geçti” veya “kaç saniye geçti” gibi süre açısından yönlendirici soru sorulmasından kaçınmak gerekmektedir.

Zaman Aralığı Tahmin testiyle teta değeri hesaplanır. Teta değeri şu şekilde hesaplanmaktadır: Katılımcının bildirdiği süre/gerçek süre. Teta değerinin 1’den büyük olması, zamanın uzun hesaplandığını yani içsel saatin hızlı çalıştığını destekler; teta değerinin 1’den küçük olması zamanın kısa hesaplandığını yani içsel saatin yavaş çalıştığını destekler.

Şekil 3.8: Zaman Aralığı Tahmin Testi (223 numaralı kaynaktan değiştirilerek oluşturulmuştur)



Tüm test süreci her hasta için ortalama 2 saat sürmüştür. Bilgisayarlı zaman algısı testleri için Microsoft Windows 10 işletim sistemine sahip Lenovo ThinkPad E15 G3 20YG004FTX model dizüstü bilgisayar kullanılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York State, ABD) programı kullanılarak yapılan istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testleriyle incelenmiş ve normal dağılıma uymayan verilerin analizinde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Yapılan analizlerde yaş, Non-REM 2 yüzdesi, REM süresi ve REM yüzdesinin normal dağılıma uyduğu, diğer değişkenlerin uymadığı gözlemlendi. OSAS olan ve olmayan grupların karşılaştırması amacıyla normal dağılımı uymayan değişkenler için bağımsız örneklem T-testleri ve normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Dört grubun karşılaştırması amacıyla normal dağılıma uymayan değişkenler için gruplar arası farklılıklar tek yönlü varyans analiziyle, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Kruskal-Wallis testleriyle incelenmiştir. Post hoc analizler normal dağılıma uymayan verilerde bağımsız örneklem T testleriyle, normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Gruplar arası kategorik farklılıklar ki-kare testleriyle incelenmiştir. Anlamlılık noktası olarak p değerinin 0,05 altında olması alınmıştır.

4. BULGULAR

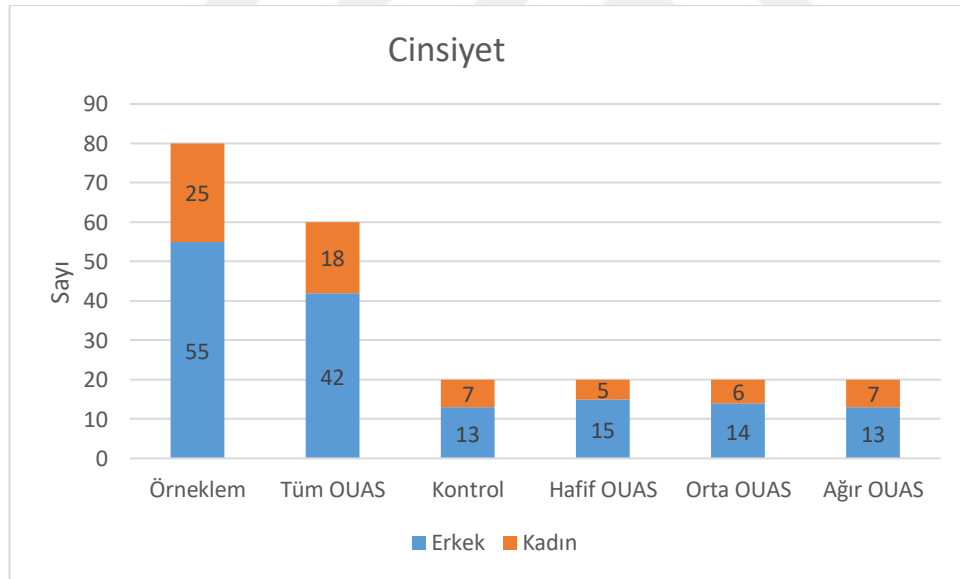
4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmada OUAS tanılı 60 katılımcı ve sağlıklı kontrol grubu olarak OUAS olmayan 20 katılımcı yer aldı. Alt gruplar açısından incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu, hafif OUAS orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının her biri 20 katılımcıdan oluşmaktaydı. Çalışmaya katılan kontrol grubunun yaş ortalaması 43.50 ± 11.66 , Hafif OUAS hastalarının yaş ortalaması 40.31 ± 10.18 , Orta OUAS hastalarının yaş

ortalaması 46.70 ± 10.06 , Ağır OUAS hastalarının yaş ortalaması 43.75 ± 12.31 idi. Örneklem dahil edilen tüm katılımcıların yaş ortalaması 43.77 ± 11.15 idi. OUAS olan ve olmayan katılımcılar arasında yaş ortalamaları, açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,900$). Aynı şekilde alt gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,484$).

Örneklem 55 erkek (%68.75) ve 25 kadın (%31.25) katılımcıdan oluşmaktaydı. OUAS tanılı 60 hasta, 42 erkek (%70)-18 kadın (%30) katılımcıdan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda 13 erkek (%65) - 7 kadın (%35) bulunmaktaydı. OUAS tanılı hastalar alt gruplara ayrıldığında Hafif OUAS grubunda 15 Erkek (%75) – 5 Kadın (%25), Orta OUAS grubunda 14 Erkek (%70) – 6 Kadın (%30) ve Ağır OUAS grubunda 13 erkek (%65) - 7 kadın (%35) bulunmaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3: Katılımcıların Cinsiyet Verileri



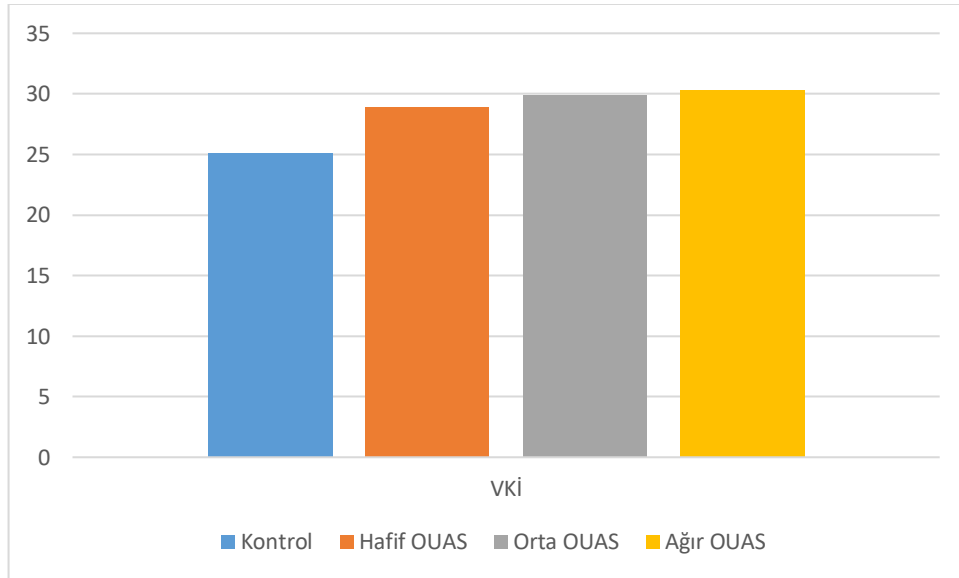
OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında VKİ’de ($p = 0,001$) anlamlı fark bulundu. Kontrol grubu, Hafif OUAS, Orta OUAS ve Ağır OUAS arasında VKİ ($p = 0,002$) açısından anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 4). Kontrol grubundan, ağır OUAS grubuna doğru gidildikçe VKİ ortalama değeri artmıştır (Tablo 5).

Tablo 4: Katılımcıların Vücut Kitle İndeks Verileri

Değişken	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P1	P2
Vücut Kitle İndeksi	25,10 (5,32)	28,90 (5,90)	29,85 (3,76)	30,35 (8,77)	28,80 (5,90)	0,001	0,002

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. P1 sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. P2 sütununda Kontrol, Hafif OUAS, Orta OUAS, Ağır OUAS olmak üzere dört grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için tek yönlü varyans analizi testlerinin, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testlerinin, cinsiyet için ki-kare testinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu olarak verilmiştir.

Tablo 5: Gruplara Göre Vücut Kitle İndeksi



4.2.Uygulanan Ölçeklerin Verileri

OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında Epworth Uykululuk Skalası puanları açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p = 0,025$). (Tablo 6).

Tablo 6: Katılımcıların Epworth Uykululuk Skalası Verileri

Değişken	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P
Epworth Uykululuk Skalası	4,00 (6,50)	7,00 (7,00)	7,00 (8,75)	8,50 (7,00)	7,00 (8,75)	0,025

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. P sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu olarak verilmiştir.

OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında ayrıca kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS ,tan oluşan alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda BDE ve BAÖ skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Katılımcıların Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği Verileri

Değişken	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P1	P2
Beck Depresyon Envanteri	7,00 (12,25)	9,00 (10,00)	12,00 (19,00)	12,50 (14,25)	9,00 (13,75)	0,225	0,341
Beck Anksiyete Ölçeği	13,00 (19,00)	6,00 (16,00)	14,00 (23,75)	11,00 (16,00)	7,00 (8,75)	11,00 (16,50)	0,730

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. P1 sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. P2 sütununda Kontrol, Hafif OUAS, Orta OUAS, Ağır OUAS olmak üzere dört grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için tek yönlü varyans analizi testlerinin, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testlerinin, cinsiyet için ki-kare testinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu olarak verilmiştir.

4.3 Polisomnografik İnceleme Verileri

OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında; ayrıca kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS'den oluşan alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda t90 yüzdesi, En düşük oksijen satürasyonu, ODI değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Katılımcıların t90 yüzdesi, En düşük oksijen satürasyonu, ODI Verileri

Değişken	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P1	P2
t90 yüzdesi	0,00 (0,18)	0,00 (0,10)	0,70 (5,05)	11,50 (27,25)	0,10 (5,28)	0,003	<0,001
En düşük oksijen satürasyonu	91,50 (4,00)	90,00 (3,00)	86,00 (10,75)	75,00 (14,50)	88,00 (9,50)	<0,001	<0,001
ODI	2,45 (3,50)	8,00 (4,60)	23,20 (6,38)	57,65 (45,50)	14,55 (32,25)	<0,001	<0,001

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. P1 sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. P2 sütununda Kontrol, Hafif OUAS, Orta OUAS, Ağır OUAS olmak üzere dört grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için tek yönlü varyans analizi testlerinin, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testlerinin, cinsiyet için ki-kare testinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu olarak verilmiştir.

4.4. Zaman Algısı Testleri Verileri

4.4.1. Ritmik Motor Zamanlama Testi

Ritmik Motor Zamanlama Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında intertap interval 2000 ms açısından fark gözlemlendi ($p = 0,011$). Bu testten elde edilen 1000 ms, 2000 ms, 4000 ms asenkroni değerlerinde, 1000 ms, 2000 ms, 4000 ms intertap interval CV değerlerinde ve 1000 ms, 4000 ms intertap interval değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9: Ritmik Motor Zamanlama Testi Verileri

Ritmik Motor Zamanlama Testi	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P
Asenkroni 1000 ms	7,750 (188,558)	6,800 (32,000)	3,750 (105,425)	8,650 (135,475)	6,650 (111,675)	0,509
Asenkroni 2000 ms	0,149 (4,740)	0,700 (15,000)	2,950 (17,200)	1,200 (13,125)	0,900 (9,325)	0,152
Asenkroni 4000 ms	1,745 (11,325)	3,100 (14,890)	3,950 (14,875)	1,000 (7,900)	1,995 (10,250)	0,505
İntertap interval 1000 ms	-14,350 (281,125)	73,400 (283,300)	-18,100 (146,375)	54,950 (337,100)	23,900 (242,500)	0,609
İntertap interval 2000 ms	-254,605 (301,597)	8,200 (531,200)	-173,700 (401,350)	-1,050 (392,600)	-117,705 (353,000)	0,011
İntertap interval 4000 ms	-578,700 (803,800)	-673,000 (1098,700)	-1061,250 (1009,925)	-388,350 (604,000)	-635,700 (1017,525)	0,368
İntertap interval 1000 ms CV	0,086 (0,125)	0,077 (0,276)	0,160 (0,149)	0,112 (0,209)	0,101 (0,179)	0,264
İntertap interval 2000 ms CV	0,188 (0,243)	0,144 (0,081)	0,133 (0,209)	0,147 (0,205)	0,153 (0,171)	0,078
İntertap interval 4000 ms CV	0,163 (0,165)	0,157 (0,256)	0,233 (0,338)	0,143 (0,269)	0,174 (0,159)	0,956

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. *P* sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney *U* testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı *p* değerleri koyu olarak verilmiştir.

4.4.2. Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi

Çalışmamızda zaman aralığı yeniden üretme testinden elde edilen verilerde gruplar ve alt gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 10). Tüm alt gruplarda bildirilen zaman 1000 ms ve 2000 ms için objektif zamandan uzun, 3000 ms, 4000 ms ve 5000 ms için objektif zamandan kısadır (Tablo 11). Buna bağlı olarak oran verilerinde 1000 ms ve 2000 ms için sonuçlar 1'in üzerindeyken; 3000ms 4000 ms ve 5000 ms için 1'in altındadır (Tablo 12).

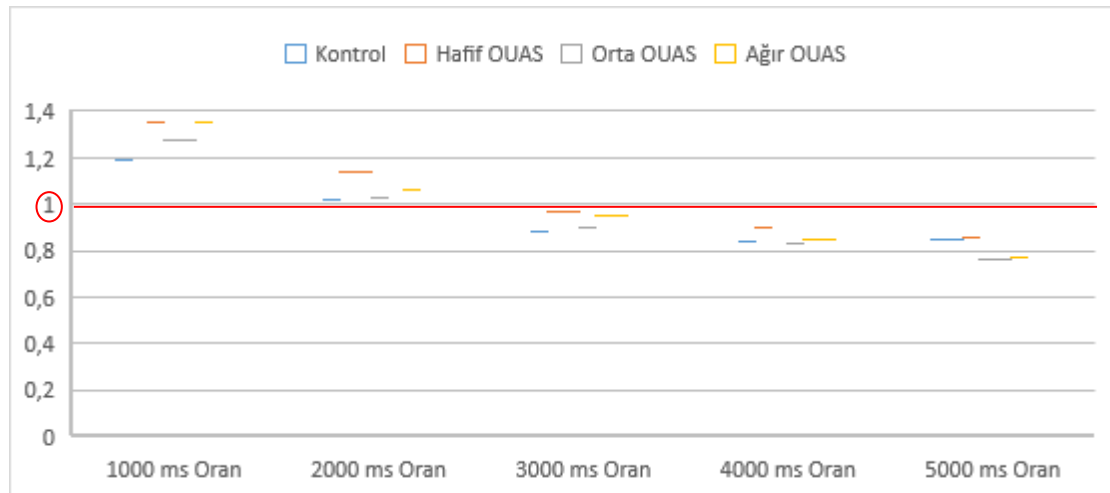
Tablo 10: Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi verileri

Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P
1000 ms bildirilen zaman	1192,833 (560,958)	1351,000 (829,333)	1227,583 (609,500)	1354,916 (541,042)	1279,750 (532,417)	0,392
2000 ms bildirilen zaman	2042,583 (520,708)	2287,333 (896,333)	2050,333 (716,667)	2123,750 (543,208)	2118,583 (615,750)	0,317
3000 ms bildirilen zaman	2649,500 (560,292)	2910,500 (662,000)	2693,666 (738,875)	2851,666 (745,542)	2787,000 (648,583)	0,973
4000 ms bildirilen zaman	3347,666 (629,875)	3612,333 (910,333)	3339,166 (882,250)	3400,000 (717,667)	3389,166 (798,542)	0,898
5000 ms bildirilen zaman	4237,750 (921,042)	4266,000 (793,833)	3822,666 (1182,750)	3838,750 (1093,042)	3968,166 (962,292)	0,411
1000 ms Oran	1,192 (0,561)	1,351 (0,829)	1,277 (0,609)	1,354 (0,541)	1,279 (0,532)	0,392
2000 ms Oran	1,021 (0,260)	1,143 (0,448)	1,025 (0,358)	1,061 (0,272)	1,059 (0,308)	0,317
3000 ms Oran	0,883 (0,187)	0,970 (0,221)	0,897 (0,246)	0,950 (0,249)	0,929 (0,216)	0,973
4000 ms Oran	0,836 (0,157)	0,903 (0,228)	0,834 (0,221)	0,850 (0,179)	0,847 (0,200)	0,898
5000 ms Oran	0,847 (0,184)	0,853 (0,159)	0,764 (0,237)	0,767 (0,219)	0,793 (0,192)	0,411
1000 ms Mutlak Hata	0,254 (0,389)	0,351 (0,798)	0,277 (0,556)	0,358 (0,421)	0,316 (0,325)	0,846
2000 ms Mutlak Hata	0,128 (0,133)	0,156 (0,417)	0,159 (0,227)	0,126 (0,249)	0,141 (0,211)	0,706
3000 ms Mutlak Hata	0,125 (0,154)	0,122 (0,145)	0,147 (0,178)	0,147 (0,208)	0,128 (0,166)	0,706
4000 ms Mutlak Hata	0,176 (0,117)	0,115 (0,171)	0,180 (0,203)	0,166 (0,174)	0,166 (0,161)	0,474
5000 ms Mutlak Hata	0,173 (0,222)	0,146 (0,159)	0,235 (0,219)	0,252 (0,173)	0,211 (0,193)	0,549
1000 ms CV	0,299 (0,159)	0,185 (0,172)	0,299 (0,320)	0,439 (0,371)	0,299 (0,318)	0,633
2000 ms CV	0,180 (0,114)	0,131 (0,231)	0,151 (0,078)	0,196 (0,199)	0,173 (0,123)	0,556
3000 ms CV	0,141 (0,142)	0,176 (0,178)	0,151 (0,074)	0,125 (0,075)	0,144 (0,107)	0,973
4000 ms CV	0,136 (0,085)	0,104 (0,036)	0,117 (0,064)	0,130 (0,128)	0,120 (0,074)	0,470
5000 ms CV	0,111 (0,083)	0,111 (0,084)	0,108 (0,100)	0,087 (0,070)	0,109 (0,075)	0,276
Normal dağılım değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. P sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılım değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu olarak verilmiştir.						

Tablo 11: Grupların Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi Bildirilen Zaman Eğilimleri



Tablo 12: Grupların Zaman Aralığı Yeniden Üretme Testi Oran Karşılaştırması



4.4.3. Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi

Zaman aralığı karşılaştırma testi sonucunda ulaşılan 100 ms ve 1000 ms Weber değerlerinin analizinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13: Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi Verileri

Zaman Aralığı Karşılaştırma Testi	Kontrol n=20)	Hafif OSAS (n=20)	Orta OSAS (n=20)	Ağır OSAS (n=20)	Toplam (n=80)	P
Weber katsayısı 100 ms	0,793 (0,890)	0,504 (0,379)	0,551 (0,469)	0,846 (0,915)	0,561 (0,679)	0,205
Weber katsayısı 1000 ms	0,229 (0,155)	0,230 (0,169)	0,245 (0,168)	0,174 (0,085)	0,201 (0,150)	0,625

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. *P* sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney *U* testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı *p* değerleri koyu olarak verilmiştir.

4.4.4. Zaman Aralığı Tahmin Testi

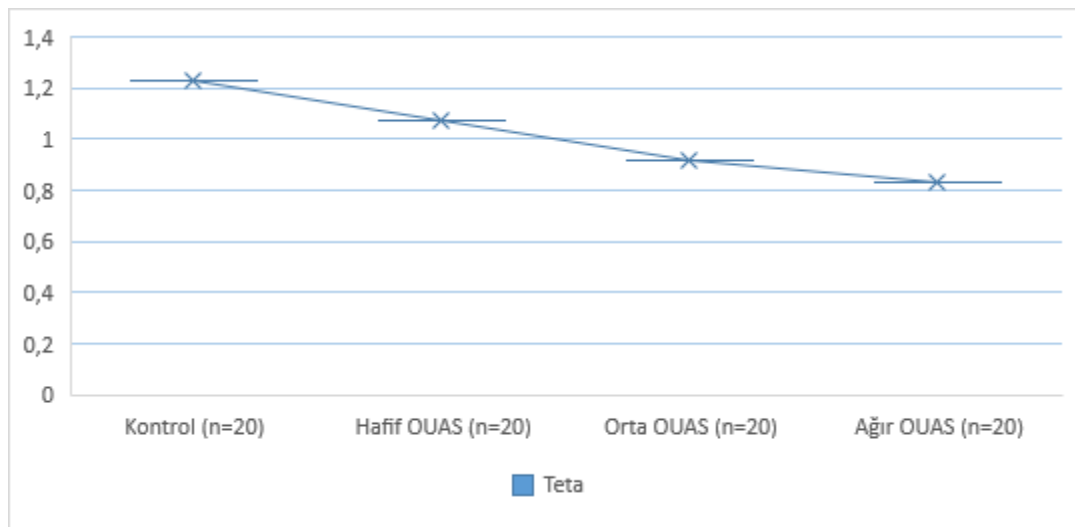
Zaman Aralığı Tahmin Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu Teta değerleri açısından fark gözlendi ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), kontrol grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), hafif OUAS grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p = 0,014$), hafif OUAS grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$) anlamlı fark gözlendi (Tablo 14). Kontrol grubunda ve hafif OUAS grubunda teta değeri 1'den büyük, orta OUAS ve ağır OUAS grubunda teta değeri 1'den küçüktür. Aynı zamanda kontrol grubundan ağır OUAS grubuna doğru teta değeri tedricen azalmaktadır (Tablo 15).

Tablo 14: Zaman Aralığı Tahmin Testi Verileri

Zaman Aralığı Tahmin Testi	Kontrol (n=20)	Hafif OUAS (n=20)	Orta OUAS (n=20)	Ağır OUAS (n=20)	Toplam (n=80)	P1	P2
Teta	1,226 (0,637)	1,075 (0,208)	0,915 (0,264)	0,830 (0,175)	1,000 (0,321)	<0,001	<0,001

Normal dağılan değişkenler için ortalama (standart sapma) ve normal dağılmayanlar için ortanca (çeyrekler arası aralığı) verilmiştir. P1 sütununda tüm OUAS grupları ile kontrol grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testlerinin sonuçları paylaşılmıştır. P2 sütununda Kontrol, Hafif OUAS, Orta OUAS, Ağır OUAS olmak üzere dört grubun karşılaştırması olarak normal dağılan değişkenler için tek yönlü varyans analizi testlerinin, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testlerinin, cinsiyet için ki-kare testinin sonuçları paylaşılmıştır. Anlamlı p değerleri koyu olarak verilmiştir.

Tablo 15: Gruplara Göre Zaman Aralığı Tahmin Oranı Eğilimi



5. TARTIŞMA

Hayatın değişmez parçası uyku ve zamanın kesişiminde bulunan “Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) Hastalarında Zaman Algısının Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması” çalışmamız, OUAS ve zaman algısı arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

OUAS tanılı hastalarda zaman algısının değişeceğine dair hipotezime dayanarak olabilecek bilimsel veriler mevcuttur. Sirkadiyen ritim, zaman ve uyku arasında karşılıklı birçok etkileşim barındıran iç içe geçmiş bir ilişki vardır. Işık bağımlı ve ışık bağımsız bileşenler suprakiazmatik çekirdekte toplanır ve bunun sonucunda uyku-uyanıklık üzerinden sirkadiyen ritmin oluşmasına katkı sağlar (18). Düzgün çalışan bir sirkadiyen ritimde, homeostatik uyku dürtüsü (veya S süreci), uyanıklık sırasında artarak birikir ve uykunun başlamasına destek sağlar (117). Uykunun ilk yarısından sonra bu uyku dürtüsü hızla azalır. Özellikle de gecenin ikinci yarısında uyku dürtüsünün giderek azalmasıyla normal uyanma saatine kadar uyku konsolidasyonunun korunmasını, sirkadiyen sistem sağlamış olur (118). Kişide zaman bilgisinin olması sirkadiyen ritmi etkilemektedir. Kişide zaman bilgisi olmadığında, sirkadiyen ritim salınımını 24 saatten daha uzun bir sürede tamamlanmaktadır (119). Sirkadiyen ritim kendini 24 saatlik günle eşleyebilmek için “Zeitgeber” denen zaman işaretleriyle, zamanın algılanması üzerinden güne uyum sağlar ya da faz değiştirir. Sirkadiyen ritmin bu uyumu için en önemli Zeitgeber, çevresel aydınlık-karanlık döngüsü üzerinden zamanın algılanmasıyla olmaktadır (120). Yeterli süre ışığa maruz kalmak sirkadiyen ritim üzerinden canlıların uyku ve performans zamanlamalarını değiştirmektedir. Sirkadiyen saat ve zaman algısı modellerinde eksojen ve endojen uyarılardan etkilenen, hızını değiştirerek senkronize olabilen ya da sürüklenabilen, biyolojik ritim üreten “Pacemaker” hipotetik olarak benzer mekanizmaya sahiptir (Şekil 2.1. Şekil 2.2) (127,128).

Uykunun kognitif fonksiyonların devamlılığı ve gelişmesi için önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Gece boyunca bir döngü halinde devam eden NREM ve REM uykusunun bellek birleştirmede ve depolamada görevi bulunmaktadır (131,132). Yetersiz uyku çalışma belleğini olumsuz etkilemektedir (136). OUAS hastalarında uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne ve uyanıklık reaksiyonları sonucu ortaya

çıkan uyku bölünmeleri ve bazen buna eşlik eden tekrar uykuya dalamama sebebiyle uyku kalitesinin ve uyku devamlılığının bozulduğu bilinmektedir. OUAS hastalarında buna bağlı olarak; öğrenme becerilerinde azalma, hafızada zayıflama ve dikkatte azalma meydana gelir (163,164). Zaman algısıyla ilgili olarak Dikkat ile İlişkili Kapı Modeli'nde pacemakerden çıkan atımların akümülatöre ulaşabilmesi için dikkat önemli bir görev almaktadır (177,182). Zamanın algılanabilmesi için ne zaman başladığı, ne kadar süre geçtiği ve ne zaman bittiği çalışma belleğinde kodlanmaktadır. Zamanın algılanmasında önemli görevi olan çalışma belleğinin düzgün çalışmaması ya da hasarlanması zaman algısını etkiler (187).

Bu bilgiler ışığında yapmış olduğumuz bu çalışmada yeni tanı almış tedavisiz OUAS hastalarında zaman algısını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda örnekleme dahil edilen OUAS olan ve olmayan katılımcılar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,900$). OUAS alt gruplar arasında da yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,484$). Zaman algısı ve yaş etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada katılımcılar yaşlarına göre 15-29 yaş, 30-49 yaş ve 50-89 yaş olarak 3 gruba ayrılmış; katılımcılardan 120 saniyeyi zihinlerinden saymaları istenmiştir. 50 yaş üstü katılımcıların, 30 yaş altı katılımcılara göre 120 saniyeyi zihinden ortalama %24,6 (28,3 sn) kadar daha kısa saydıkları ortaya çıkmıştır ($p < 0.001$) (224). Çalışmamızda katılımcı gruplar arasında, yaş ortalamasının benzer yaşlarda olması ve istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkının olmaması, yaşın zaman algısı üzerindeki etkilerinin gruplar için dışlanmasını sağlamıştır.

Yapılan araştırmalarda OUAS erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir, bu oran farklı çalışmalarda 2-8:1 oranında değişmektedir. Bizim çalışmamızda da OUAS grubunda erkek kadın oranı 2.3:1 olup literatürle uyumludur. Ayrıca çalışmamızda gruplar ve alt gruplar arasında benzer cinsiyet oranlarının olması, cinsiyetin zaman algısı üzerindeki olası etkilerinin dışlanmasını sağlamıştır.

Artmış VKİ ve obezite, OUAS'ye eğilimi arttırmaktadır. OUAS riski VKİ >30 kg/m² olanlarda 8-12 kat artmaktadır (157). Vücut ağırlığındaki %10'luk bir artış, orta ve şiddetli OUAS'de altı kat artışa neden olmakta, AHİ değerini %32 arttırmaktadır. Vücut ağırlığındaki %10'luk bir azalma AHİ değerini %26 oranında azaltmaktadır

(162). Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak, OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında VKİ’de ($p = 0,001$) anlamlı fark bulundu. Bu fark kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS arasında da gözlemlendi ($p = 0,002$). Kontrol grubundan ağır OUAS grubuna doğru gidildikçe VKİ ortanca değeri artmış olup, ağır OUAS grubunda VKİ ortanca değerinin $>30 \text{ kg/m}^2$ olduğu görülmektedir (Tablo 5).

Uyku sırasında meydana gelen solunum olayları ve uyanıklık reaksiyonları sonucu ortaya çıkan uyku bölünmeleri ve bazen buna eşlik eden tekrar uykuya dalamama, OUAS hastalarında gündüz aşırı uykululuk haline yol açmaktadır. Çalışmamızda PSG kaydı öncesinde katılımcıların gündüz aşırı uykululuk hali EUS’la değerlendirildi. OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında EUS puanları açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p = 0,025$). Literatürle uyumlu şekilde kontrol grubunun gündüz uykululuk şikayetlerinin, OUAS grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu görülmüştür. Gündüz uykululuğuna yol açan sebeplerin aynı zamanda öğrenme becerilerinde azalmaya, hafızada zayıflamaya ve dikkatte azalmaya sebep olduğu bilinmektedir (163,164). Zaten hipotezimizin dayanaklarından biri, dikkat ve belleğin etkilenmesiyle OUAS hastalarında zaman algısının değişebileceğiydi. Meydana gelen solunum olayları, uyku bölünmeleri ve tekrar uykuya dalamama problemlerinin bireyler için öznel bir göstergesi olan Epworth Uykululuk Skalası’nda, OUAS grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olması; zaman algısı testlerinden elde edilecek sonuçların hipotezimiz için güvenilirliğini arttırmaktadır.

OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada ve alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda BDE ve BAÖ skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Emosyon ve uyarılma seviyesinin zaman algısı üzerinde etkisini araştıran yayınların sayısı, dikkatin zaman algısı üzerindeki etkisini araştıran yayınlara göre daha kısıtlı olsa da yüksek uyarılma seviyesinin pacemakerden çıkan atımları arttırdığı ve böylece zaman algısını değiştirdiği düşünülmektedir (177,186). Çalışmamızdaki katılımcılarda BDE ve BAÖ skorları arasında bireysel farklar olsa da ana gruplar ve alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması; zaman algısı testlerinden elde edilecek verilerde, bu bireysel farkların istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında ayrıca alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda, uykuda oksijen satürasyonunun %90'ın altında olduğu kümülatif sürenin toplam uyku süresine yüzdelik oranı olan t90 yüzdesi, en düşük oksijen satürasyonu, ODI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. AHİ, uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır. OUAS klinik sınıflaması ve derecelendirilmesi AHİ indeksine göre yapılır. Bununla beraber uyku saati başına meydana gelen ortalama desatürasyon epizodlarının sayısını ifade eden ODI de bir çok çalışmada kullanılan önemli bir değerdir. Hipoksi, OUAS semptomlarının ve OUAS ile ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynayan temel olaylardan biridir. Son zamanlarda AHİ ve ODI dışında uyku sırasında meydana gelen hipoksinin göstergesi olarak kullanılan iki parametre: t90 yüzdesi ve uykuda ölçülen en düşük oksijen satürasyonudur (225). Çalışmamızda AHİ'ye göre oluşturulan temel grup ve alt grupların; ODI, t90 yüzdesi ve en düşük oksijen satürasyonu açısından da istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olması beklenmedik bir sonuç değildir. Bununla beraber hipoksinin ve hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkan semptomların da etkisiyle zaman algısının değişebileceği, hipotezimizin dayanak noktaları arasında yer almaktaydı. Bu istatistiksel anlamlılık, çalışmamızda zaman algısıyla ilgili olarak elde edilecek sonuçların güvenilirliğini arttırmaktadır.

Ritmik Motor Zamanlama Testinde intertap interval 2000 ms açısından OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında fark gözlemlendi ($p = 0,011$). Bu değer katılımcıların “ne kadar” süreyi 2000 ms gibi algıladıklarını göstermektedir (Şekil 3.5).

2000 ms koşulunda kontrol grubunun, OUAS grubuna göre intertap interval değerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu kontrol grubunun, OUAS grubuna göre daha kısa süreleri 2000 ms gibi algıladığını göstermektedir yani kontrol grubunda içsel saatinin daha hızlı çalıştığı anlamına gelmektedir. Kontrol grubunda içsel saatin daha hızlı çalışmasıyla daha kısa sürelerde akümülatörde daha fazla atım birikir. Zaman, kontrol grubunda OUAS grubuna göre daha uzun algılanır. Kontrol grubu için zaman, OUAS grubuna göre daha yavaş akmış olur.

Bu duruma OUAS grubu açısından bakarsak: OUAS grubunda içsel saat, kontrol grubuna göre daha yavaş çalışmıştır. Akümülatörde birikmesi hedeflenen atım

sayısına (çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olan 2000 ms'lik atım sayısıdır) kontrol grubuna göre daha geç sürede ulaşılmıştır. OUAS grubunda içsel saat kontrol grubuna göre daha yavaş çalışmaktadır, zaman kontrol grubuna göre daha kısa algılanır ve kontrol grubuna göre daha hızlı akmış olur.

Çalışmamızda zaman aralığı yeniden üretme testinden elde edilen verilerde gruplar ve alt gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tüm alt gruplarda bildirilen zamanın 1000 ms ve 2000 ms için objektif zamandan uzun; 3000 ms, 4000 ms ve 5000 ms için objektif zamandan kısa olması dikkat çekmiştir. Buna bağlı olarak oran verilerinde 1000 ms ve 2000 ms için sonuçlar 1'in üzerindeyken; 3000ms 4000 ms ve 5000 ms için 1'in altında bulunmuştur.

Literatürde zaman algısıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, zamanın yeniden üretilmesi görevinde katılımcıların testte kullanılan kısa süreleri daha uzun, uzun süreleri daha kısa olarak üretme eğiliminde oldukları bildirilmiştir. Örneğin 1 sn ve 8 sn aralığında bir zamanı yeniden üretme görevi verilen katılımcı 2 saniyeyi 3 saniye olarak, 6 saniyeyi 5 saniye olarak yeniden üretir. Buna "Vierordt Yasası" ismi verilmiştir. Vierordt yasasına göre bu yanılsamalarının tam orta noktasında bir tarafsızlık noktası vardır ve bu nokta 2000 ms – 3000 ms arasındadır. Tarafsızlık noktası aynı zamanda üretilen sürenin, objektif zamanla eşit olduğu noktayı ifade etmektedir. Bir başka deyişle üretilen süreyle objektif zaman arasındaki oranın 1 olduğu noktadır. Çalışmamızda da tarafsızlık noktası literatürle uyumlu olarak 2000 ms - 3000 ms arasındadır. OUAS'den bağımsız olarak tüm gruplarda; tarafsızlık noktasından daha kısa süreler olan 1000 ms ve 2000 ms objektif zamandan uzun üretilmiş, tarafsızlık noktasından daha uzun süreler olan 3000 ms, 4000 ms ve 5000 ms objektif zamandan kısa üretilmiştir (Tablo 11). Aynı şekilde üretilen süreyle objektif zaman arasındaki oran 1000 ms ve 2000 ms için 1'in üzerindeyken; 3000ms 4000 ms ve 5000 ms için 1'in altında bulunmuştur (Tablo 12).

Zaman Aralığı Tahmin Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında Teta değerleri açısından fark gözlemlendi ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), kontrol grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), hafif OUAS grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p =$

0,014), hafif OUAS grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$) anlamlı fark gözlemlendi.

Zaman Aralığı Tahmin testinde teta değeri şu formülle hesaplanmaktadır: Katılımcının bildirdiği süre/gerçek süre. Teta değerinin 1'den büyük olması, zamanın uzun hesaplandığını yani içsel saatin hızlı çalıştığını destekler. Teta değerinin 1'den küçük olması zamanın kısa hesaplandığını yani içsel saatin yavaş çalıştığını destekler. Çalışmamızda kontrol grubunda ve hafif OUAS grubunda teta değeri 1'den büyük, orta OUAS ve ağır OUAS grubunda teta değeri 1'den küçüktür. Aynı zamanda kontrol grubundan ağır OUAS grubuna doğru teta değeri tedricen azalmaktadır.

Çalışmamızda zaman aralığı tahmin testinde kontrol grubu, OUAS grubuna göre zamanı daha uzun hesaplamıştır. Bu kontrol grubunda içsel saatin daha hızlı çalıştığı anlamına gelmektedir yani kontrol grubunda zaman, OUAS grubuna göre daha yavaş akmaktadır. Alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve orta OUAS grubu arasında, kontrol grubu ve ağır OUAS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması; kontrol grubunda, orta ve ağır OUAS grubuna göre içsel saatin daha hızlı çalıştığı, eşit sürede akümülatörde daha fazla atım biriktiği anlamına gelmektedir. Bir başka ifadeyle kontrol grubunda, orta ve ağır OUAS grubuna göre zaman daha yavaş akmaktadır. Zaman aralığı tahmin testindeki bu istatistiksel anlamlılık hafif OUAS grubuyla orta OUAS grubu arasında ve hafif OUAS grubuyla ağır OUAS grubu arasında da vardır. Kontrol grubundaki gibi hafif OUAS grubunda da orta ve ağır OUAS grubuna göre içsel saatin daha hızlı çalıştığı, eşit sürede akümülatörde daha fazla atım biriktiği çıkarımı yapılabilir. Hafif OUAS grubunda, orta ve ağır OUAS grubuna göre zaman daha yavaş akmaktadır. Zaman aralığı tahmin testinde, kontrol grubuyla hafif OUAS grubu arasında ya da orta OUAS grubuyla ağır OUAS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da kontrol grubu, hafif OUAS grubuna göre zamanı daha uzun hesaplamıştır. Kontrol grubunda içsel saat hafif OUAS grubuna göre daha hızlı çalışmış yani zaman daha yavaş akmıştır. Aynı şekilde orta OUAS grubu da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde, ağır OUAS grubuna göre zamanı daha uzun hesaplamıştır.

Sonuç olarak zaman aralığı tahmin testinde kontrol grubunda, OUAS grubuna göre içsel saat daha hızlı çalışmış yani zaman daha yavaş akmıştır. OUAS derecesine göre yapılan alt gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubundan ağır OUAS grubuna doğru gidildikçe tüm gruplarda içsel saat daha hızlı çalışmış yani zaman daha yavaş akmıştır.

Zaman algısı çalışmalarındaki farklı tanısal yöntemler, hasta grubu karakteristiklerinin farklı olması, seçilen zamanlama görevi ve seçilen süre dilimleri farklılıkları çalışma sonuçlarının karşılaştırmasını zorlaştırmaktadır (226). Araştırma dönemimizde, OUAS ve zaman algısı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Zaman algısı ile ilgili çalışmalarda, dikkatin ve dikkati etkileyen olayların zaman algısı üzerindeki etkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır.

Dikkat kişinin duygu ve düşüncelerini belirli bir nokta ya da konu üzerine odaklamasıdır. İnsan beyni sürekli olarak aynı anda birçok uyarana uyarılırken odağını belirli bir uyarana odaklayabilmektedir, bu diğer uyarıların filtrelenmesi yeteneğiyle olur. Uyku esnasında da kişi aynı dikkat fonksiyonunda olduğu gibi çevreden gelen uyarıların büyük kısmını filtreler. Bir konuya dikkat edilmesi ve uyku hali arasındaki ortak noktalar: çevresel uyarıların filtrelenmesi, çevresel bilgi akışının durdurulması ve beynin farkındalığının düzenlenmesidir (137).

Uyku, dikkat ve hafızayı destekleyecek sinaptik plastisite süreci için uygun ortam hazırlanan bir süreçtir (138). Uykusuzluk ya da verimsiz bir uyku bu sinaptik plastisitenin bozulmasına yol açar. Uyku açısından verimsiz bir gece geçirdikten sonra dikkatimizi odaklamakta zorlanırsınız, tepki sürelerimiz yavaşlar ve davranışlarımız daha öngörülemez bir hale gelir (141). Dikkatin odaklandığı uyarı dışındaki uyarıların filtreleyip baskılama yeteneği, uyku kaybı sonrasında hasar görür (142). Uyku beyindeki çoklu devreler aracılığıyla uyarıların seçmeyi ve filtrelemeyi sağlayıp dikkat kapasitemizi artırır (137). Uyku bozukluğu olan hastalar dikkat görevlerinde düşük performans göstermektedirler. (143). OUAS hastalarında da dikkatin etkilendiği düşünülmektedir (144). OUAS hastalarında dikkat ve gündüz uyku hali, epizodik bellek, çalışma belleği, yürütücü işlevler gibi birçok kognitif fonksiyondaki etkilenmede hipokseminin göreceli rolü de tartışılmaktadır (145). Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne ve uyanıklık reaksiyonları sonucu ortaya çıkan uyku

bölünmeleri ve bazen buna eşlik eden tekrar uykuya dalamama sonrasında hastalar ertesi gün sabah yorgun uyanırlar ve gün içinde aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Hastaların gündüz aşırı uyku haline bağlı olarak: gündüz motor aktivitelerinde etkilenme, öğrenme becerilerinde azalma, hafızada zayıflama ve dikkatte azalma meydana gelir (166,167).

Zaman algısı dikkat, bellek ve karar verme süreçlerinden etkilenir. Hepimiz hayatımızda keyifli geçen bir vakitten sonra zaman ne kadar da hızlı geçti diye düşünmüşüzdür ya da bulunmak istemediğimiz bir ortamda, yapmak istemediğimiz bir işi yaparken zamanın bir türlü geçmediğinden hayıflanmışızdır. Bu illüzyon Zakay ve Block tarafından SBK'ye yapılan bir eklemeye "Dikkat ile İlişkili Kapı Modeli" (Attentional Gate Model) ile açıklanmaya çalışılmıştır (182). Bu modele göre dikkat, zamanın üzerinde toplanırsa pacemakerle akümülatör arasındaki anahtar kapanır ve pacemakerden çıkan atımlar akümülatöre ulaşır, böylece akümülatörde daha çok atım birikmiş olur. Daha çok atım, zamanın olduğundan daha uzun algılanması demektir yani bu kişi için zaman yavaş akmıştır. Ters durumda, dikkat zaman üzerinde değil de başka süreçlerde toplanırsa, pacemakerle akümülatör arasındaki anahtar açık kalır, pacemakerden çıkan atımlar akümülatöre ulaşmaz ve akümülatörde daha az atım birikmiş olur. Daha az atım, zamanın olduğundan daha kısa algılanması yani bu kişi için zamanın hızlı geçmesi demektir (177,182). Bunu bir örnekle şöyle açıklayabiliriz. Bir kişi başka bir işinin olmadığı bir günde, aşık olduğu bir insanla deniz kenarında el ele tutuşup yürüyüş yaparken dikkati zaman üzerinde değildir. Bir saatlik bu yürüyüş esnasında dikkat anahtarı zaman için açık durumdadır, çünkü kişi zamana odaklanmamıştır. Pacemakerden çıkan atımlar anahtarın açık olması sebebiyle akümülatörde daha az birikmiştir; bu kişi için zamanı olduğundan daha kısa algılamıştır yani zaman hızlı akmıştır. Aynı kişinin, aynı bir saati bütün işlerini bırakıp analog bir saate bakarak ve geçen her saniyeyi kaydederek geçirdiğini düşünelim. Dikkat tamamen zaman üzerindedir ve bu sebeple anahtar kapalı durumdadır. Pacemakerden çıkan atımlar anahtarın kapalı olması sebebiyle akümülatörde daha çok birikmiştir; bu kişi için zaman daha uzun algılamıştır yani zaman yavaş akmıştır. Günlük yaşamımızda birçok defa tecrübe ettiğimiz bu illüzyon bazı deney düzenekleriyle incelenmiştir. Yapılan deneylerde katılımcılar dikkat kaynaklarını zamanlama görevi dışındaki görevlere yönelttiğinde, zaman kesitlerini olduğundan

daha kısa değerlendirmiştir (183,184). Dikkat ve belleğin saniye altındaki kısa zaman aralıklarında değil de saniye üstü zaman aralıklarında daha aktif bir rol aldığı düşünölmektedir. (199).

Sağ PFK'nin özellikle de sağ DLPPK'nin zaman algısıyla ilişkisi biręok ęalıřmada gösterilmiştir. Sağ frontal korteksin dikkat ve bellek için önemli bir alan olması sebebiyle lezyonlarında, dikkat ve belleğin bileşeni olduğu saniye-dakika düzeyinde zaman aralıklarının algılanmasında bozulmalar meydana gelmektedir (199). Sağ frontal bölge hasarı ve ihmal semptomu olan hastalarla yapılan bir ęalıřmada zaman algısının değiştiği ortaya konmuştur (202).

Ęalıřmamızda da ritmik motor zamanlama testinde 2000 ms koşulunda kontrol grubunun, OUAS grubuna göre intertap interval değerinin daha düşük olduğu göröldü. Bu kontrol grubunun, OUAS grubuna göre daha kısa süreleri 2000 ms gibi algıladığını göstermektedir. Kontrol grubu OUAS grubuna göre daha kısa sürelerde 2000 atım üretmiştir. Kontrol grubunda içsel saat daha hızlı ęalıřmıřtır. Kontrol grubunun içsel saatinin daha hızlı, OUAS grubunun içsel saatinin daha yavaş ęalıřmasının sebebi: OUAS grubunda ortaya ęıkan azalmış dikkat olabilir. OUAS grubunda dikkatin azalmasıyla, pacemaker-akümülatör arasındaki anahtar açık kalmaktadır. Bu sebeple pacemakerden ęıkan atımlar akümülatöre ulaşamamaktadır. Akümülatörde daha az atım birikmektedir. OUAS grubunda öznel zaman objektif zamandan daha kısa algılanmaktadır. Miyake ve ark. tarafından yapılan zaman algısı ęalıřmasında katılımcılara, biri senkronize dokunuş görevi olmak üzere iki görev verilmiş böylece zaman algısında dikkat fonksiyonu ölçmek amaçlanmıştır. Ęalıřma sonucunda dikkatin 450ms – 1500 ms aralığında etkin olmadığı özellikle 1800 ms – 3600 ms zaman aralığının dikkatten etkilendiği vurgulanmıştır (227). 2022 yılında Caman B. ve ark. tarafından yapılan bir ęalıřmada epilepsi hastalarında vagal sinir stimölasyonu ve zaman algısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu ęalıřmada 1000 ms – 5000 ms zaman aralığında yapılan testler sonucunda, istatiksel olarak anlamlı olarak 2000 ms'de, dikkat fonksiyonun artmasıyla içsel saatin daha hızlı ęalıřtıęı ve zamanın daha uzun algılandığı vurgulanmıştır. Ęalıřmamızda da 2000 ms'de dikkat mekanizmalarıyla kontrol grubunun içsel saatinin daha hızlı, OUAS grubunun içsel saatinin daha yavaş ęalıřtıęını destekleyen bulgular mevcuttur.

Çalışmamızda zaman aralığı tahmin testinde kontrol grubu, OUAS grubuna göre zamanı daha uzun hesaplamıştır. Bu kontrol grubunda içsel saatin daha hızlı çalıştığı anlamına gelmektedir. OUAS derecesine göre yapılan alt gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubundan ağır OUAS grubuna doğru gidildikçe içsel saat daha az çalışmıştır. Kontrol grubundan, ağır OUAS grubuna doğru gidildikçe, pacemaker – akümülatör arasındaki anahtarın dikkatin azalması sebebiyle açıldığını, anahtar açıldıkça akümülatörde daha az atım biriktiği yani içsel saatin yavaşladığı düşünülmektedir.

Zaman algısı ve nörotransmitterler arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışmalarda en çok üzerinde durulan nörotransmitter dopamindir. Parkinson hastalığı tanılı hastalarda kullanılan dopaminerjik ajanların kesilmesiyle bu hastalarda zaman algısında bozulma olduğu görülmüştür. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada dopamin agonistleri (ör. metamfetamin) verilen sıçanlarda içsel saatin hızlandığı, dopamin antagonistleri (ör. haloperidol) verilen sıçanlarda içsel saatin yavaşladığı görülmüştür (205,206).

Dopamin beynin birçok bölgesinde üretilen ve etkileri doz bağımlı değişen, farklı tip reseptörlerle çok sayıda hücreyel etkiye sahip olan ve bu etkiler birbirleriyle sinerji veya zıtlık içerebilen bir nörotransmitterdir (113). Substantia nigra, ventral tegmental alan ve hipotalamik hücre gruplarında bulunan dopaminerjik nöronların, uykudan uyanma aktivitesinde görev aldığı bilinmektedir (96).

Dopaminin uyanıklık üzerindeki rolü, dopaminerjik ilaçların etkileri üzerinden anlaşılmıştır. Dopamin konsantrasyonunu arttıran ilaçlar uyanıklığı artırırken, antipsikotikler gibi dopamin antagonistleri sedatif etkilidir (111). Ventral tegmental alanda bulunan nöronlarının, özellikle yüksek motivasyon koşulları ve yüksek dikkat esnasında uyanıklığı arttırdığı düşünülmektedir (112). Yapılan bir çalışmada sinaptik dopamin konsantrasyonlarında artış olan fareler, diğer farelere kıyasla daha uyanık, daha hiperaktif ve kafeine karşı daha duyarlı bulunmuştur (111).

OUAS hastalarında genel olarak beyin ve özel olarak bilişsel işlev üzerindeki etkilerin nasıl ortaya çıktığı açıklığa kavuşturulmamıştır ancak üzerinde durulan bazı olağan şüpheliler mevcuttur. En çok çalışılan OUAS hastalarında meydana gelen nöronal hasardır. Nöronal hasar özellikle aralıklı hipoksemi sonucunda muhtemelen

iskemi/reperfüzyon hasarı ve oksidatif hasar mekanizmalarıyla ilişkilendirilmiştir (228,229). Hipoksemili OUAS hastalarında periferik sinir sistemi nöropatisini ortaya koyan ve OUAS'nin tedavisiyle bu nöropatinin kısmen iyileştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (230). Hayvan modellerinde, kemirgenlerin aralıklı hipoksemiye maruz kalması öğrenme ve bellek işlevlerinin bozulmasına neden olmuştur (231). Aralıklı hipoksemiyle katekolaminerjik nöron gruplarının, özellikle dopaminerjik periaqueductal gri cevher ve locus coeruleus hasarlanmasının ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (232). Bu hasarlanmanın nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) öncü olduğu proinflatuar cevap ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (228,233).

Bu bilgiler ışığında OUAS hastalarının kontrol grubuna göre tekrarlayan hipoksemiler sebebiyle daha fazla oksidatif hasara maruz kalan, buna bağlı olarak da substantia nigra, ventral tegmental alan ve hipotalamik hücre gruplarında bulunan dopaminerjik nöronları daha çok hasarlanan grup olduğunu söyleyebiliriz. Sağlam çalışan ve uyarılan bir dopaminerjik sistemin içsel saati hızlandırdığı, dopamin antagonistlerinin içsel saati yavaşlattığı düşünülürse; OUAS grubunda içsel saatin, kontrol grubuna göre daha yavaş çalışmasını beklemek tutarlı olacaktır. Çalışmamızda, ritmik motor zamanlama testinde 2000 ms koşulunda OUAS grubunda içsel saatin, kontrol grubuna göre daha yavaş çalıştığı görülmüştür. Aynı şekilde zaman aralığı tahmin testinde OUAS grubunda kontrol grubuna göre; ikili karşılaştırmalarda ağır OUAS ve orta OUAS grubunda, hafif OUAS ve kontrol grubuna göre içsel saatin daha yavaş çalıştığı ortaya çıkmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, OUAS hasta grubunda meydana gelen tekrarlayan hipoksiler neticesinde dopaminerjik sistemin hasarlanmasının indirekt bir göstergesi olabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda:

1- OUAS tanılı grup 60 hasta, 42 erkek (%70)-18 kadın (%30) katılımcıdan oluşmaktadır. OUAS grubunda erkek kadın oranı 2.3:1 olup literatürle uyumludur.

2- OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,900$). OUAS alt gruplar arasında da yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,484$). Çalışmamızda katılımcı gruplar arasında, yaş ortalamasının benzer yaşlarda olması ve istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkının olmaması, yaşı zaman algısı üzerindeki etkilerinin gruplar için dışlanmasını sağlamıştır.

3- OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında VKİ'de ($p = 0,001$) anlamlı fark bulundu. Bu fark kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS arasında da gözlemlendi ($p = 0,002$). Çalışmamızda kontrol grubundan, ağır OUAS grubuna doğru gidildikçe VKİ ortanca değeri artmıştır. Ağır OUAS grubunda VKİ ortanca değeri $>30 \text{ kg/m}^2$ dir. Bu bulgu obezite ve artmış VKİ'nin, OUAS'ye eğilimi arttırdığına dair literatür bilgisiyle uyumludur.

4- OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında EUS puanları açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p = 0,025$). Bu bulgu OUAS hastalarında artan gündüz uyku bulguları olduğuna dair literatür bilgisiyle uyumludur.

5- OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada ve alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda BDE ve BAÖ skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki katılımcılarda BDE ve BAÖ skorları arasında bireysel farklar olsa da ana gruplar ve alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması; zaman algısı testlerinden elde edilecek verilerde, bu bireysel farkların istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmayacağını göstermektedir.

6- OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında; ayrıca kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS'den oluşan alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda t90 yüzdesi, en düşük oksijen satürasyonu, ODI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. OUAS hastalarında uyku sırasında meydana gelen desatürasyon ve hipoksinin göstergesi olarak kullanılan bu değerlere dair bulgularımız literatürle uyumludur.

7- Ritmik Motor Zamanlama Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında intertap interval 2000 ms açısından fark gözlemlendi ($p = 0,011$). 2000 ms koşulunda kontrol grubunun, OUAS grubuna göre intertap interval değeri daha düşüktür. Bu kontrol grubunun, OUAS grubuna göre daha kısa süreleri 2000 ms gibi algıladığını göstermektedir yani kontrol grubunda içsel saatinin daha hızlı çalıştığı anlamına gelmektedir. Kontrol grubunda içsel saatin daha hızlı çalışmasıyla daha kısa sürelerde akümülatörde daha fazla atım birikir. Zaman, kontrol grubunda OUAS grubuna göre daha uzun algılanır. Kontrol grubu için zaman, OUAS grubuna göre daha yavaş akmış olur. Literatürde dikkatin, 1800 ms – 3600 ms zaman aralığında etkili olduğu; 1000 ms, 4000 ms, 5000ms zaman birimlerinde etkisinin daha az olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur.

8- Zaman Aralığı Tahmin Testinde OUAS tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında Teta değerleri açısından fark gözlemlendi ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), kontrol grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$), hafif OUAS grubu ve orta OUAS grubu arasında ($p = 0,014$), hafif OUAS grubu ve ağır OUAS grubu arasında ($p < 0,001$) anlamlı fark gözlemlendi. Çalışmamızda zaman aralığı tahmin testinde kontrol grubu, OUAS grubuna göre zamanı daha uzun hesaplamıştır. Bu kontrol grubunda içsel saatin daha hızlı çalıştığı anlamına gelmektedir ki kontrol grubunda zaman, OUAS grubuna göre daha yavaş akmaktadır. Alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ve orta OUAS grubu arasında ve kontrol grubu ve ağır OUAS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması; kontrol grubunda, orta ve ağır OUAS grubuna göre içsel saatin daha hızlı çalıştığı, eşit sürede akümülatörde daha fazla atım biriktiği anlamına gelmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre OUAS hastalarında içsel saat daha yavaş çalışmaktadır, zaman olduğundan daha kısa algılanmaktadır yani zaman daha hızlı akmaktadır. Bunun sebebinin OUAS hastalarında uykuda meydana gelen tekrarlayıcı hipoksemilerin sebep olduğu, gündüz uyku hali ve dikkat başta olmak üzere birçok kognitif fonksiyondaki bozulma olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca bu bulgular tekrarlayan hipoksemiler sonucunda dopaminerjik sistemin hasarlanmasının indirekt bir göstergesi olabilir.

Çalışmamız OUAS ve zaman algısı ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olma özelliğine sahip olup konuyla ilgili daha fazla çalışma ve bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002 Feb 1 ;25(1):18–24.
2. Shaw PJ, Tortoni G, Greenspan RJ, Robinson DF. Stress response genes protect against lethal effects of sleep deprivation in *Drosophila*. *Nature* . 2002 May 16 ;417 (6886):287–91.
3. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov 1;146(5):1387–94.
4. Brown SW. Time perception and attention: the effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. *Percept Psychophys*. 1985 Mar;38(2):115–24..
5. Droit-Volet S. Time perception, emotions and mood disorders. *Journal of Physiology-Paris*. 2013 Sep 1;107(4):255–64.
6. Fung BJ, Sutlief E, Hussain Shuler MG. Dopamine and the interdependency of time perception and reward. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jun 1;125:380.
7. Kryger MH, Roth T. Dement WC: Principles and Practice in Sleep Medicine, (5th) 2010.
8. Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*. 1996 ;19(4):318–26.
9. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003 Mar 15;26(2):117–26.
10. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*. 2003 Mar;12(1):1–12.
11. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*. 2014 Jan 1;81(1):12.
12. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Sleep*. 2015 Aug 1;38(8):1161–83.
13. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2009 Jun;18(2):148–58.

14. Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, Oliver L, Gurubhagavatula I. Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. *Sleep Med.* 2014 Jan;15(1):42–50.
15. Scott C. *Littleton: Gods, Goddesses, and Mythology, Volume 4.* Marshall Cavendish/Tarrytown, New York (US) 2005, pages 474–476.
16. Wilhelm Vollmer: *Wörterbuch der Mythologie aller Völker.* Reprint-Verlag, Leipzig 2003 (new edition), page 263.
17. Bause GS. Hypnos, god of sleep. *Anesthesiology.* 2013 Aug;119(2):255.
18. Benbir Şenel G. *Uykunun Tarihi.* UYKU- Nörofizyolojisi ve Hastalıkları. Editörler: Benbir Şenel G, İsmailoğulları S, Tuncel D, Bican Demir A, Akyıldız UO. Türk Nöroloji Derneği Yayınları. Ankara, 2021.
19. Thorpy MJ. History of sleep medicine. *Handb Clin Neurol.* 2011;98(C):3–25.
20. Pappenheimer JR, Miller TB, Goodrich CA. Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;58(2):513–7.
21. Krueger JM, Pappenheimer JR, Karnovsky ML. Sleep-promoting effects of muramyl peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(19):6102–6.
22. Onoe H. Molecular and neuroanatomical mechanisms of sleep-wakefulness regulation by prostaglandins D2 and E2. *Folia Pharmacologica Japonica.* 1998;112(6):343–9.
23. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell.* 1999 Aug 6;98(3):365–76.
24. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998 Feb 20;92(4):573–85.
25. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jan 6;95(1):322–7.
26. Karbowski K. Sixty years of clinical electroencephalography. *Eur Neurol.* 1990;30(3):170–5.
27. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. POTENTIAL RHYTHMS OF THE CEREBRAL CORTEX DURING SLEEP. *Science.* 1935;81(2111):597–8.
28. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol.* 1957 May;53(5):339–46.
29. Jouvet M, Michel F, Courjon J (1959). [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep.]. *C R Seances Soc Biol Fil* 153: 1024–1028.

30. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Sep 1;10(9).
31. Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. Sleep Med Rev. 2007 Dec;11(6):485–96.
32. Rietveld WJ. Chronobiology. Horm Res. 1990;33(2–4):53–7.
33. Forel A (1910). Die Trinksitten, ihre hygienische und soziale Bedeutung. 9th edn. Basel.
34. Richter Cp. Biological Clocks In Medicine And Psychiatry: Shock-Phase Hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1960 Nov;46(11):1506
35. Weitzman ED, Schaumburg H, Fishbein W (1966). Plasma 17-hydroxy-corticosteroid levels during sleep in man. J Clin Endocrinol Metab 26: 121–127.
36. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Res. 1972 Jul 13;42(1):201–6.
37. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1972;69(6):1583–6.
38. Weitzman ED, Czeisler CA, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Ronda JM. Sleep duration, sleep stages and waking time are related to circadian phase in young and older men during nonentrained conditions. Trans Am Neurol Assoc. 1980;105:371.
39. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. Science. 2001;291(5506):1040–3.
40. Dunlap J, Loros J, DeCoursey P. Chronobiology: biological timekeeping. 2004
41. Buijs FN, León-Mercado L, Guzmán-Ruiz M, Guerrero-Vargas NN, Romo-Nava F, Buijs RM. The Circadian System: A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. Physiology (Bethesda). 2016 May 1;31(3):170–81.
42. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. Trends Mol Med. 2016 May 1;22(5):430–45.
43. Chang AM, Bjornnes AC, Aeschbach D, Buxton OM, Gooley JJ, Anderson C, et al. Circadian Gene Variants Influence Sleep and the Sleep Electroencephalogram in Humans. Chronobiol Int. 2016 May 27;33(5):561.
44. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. Nat Rev Neurosci. 2009 Oct;10(10):747–53.
45. Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968) A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC.

46. AASM Scoring Manual - American Academy of Sleep Medicine..
47. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.6, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2020.
48. Varga B, Gergely A, Galambos Á, Kis A. Heart Rate and Heart Rate Variability during Sleep in Family Dogs (*Canis familiaris*). Moderate Effect of Pre-Sleep Emotions. *Animals* (Basel). 2018 Jul 1;8(7).
49. Boulos MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun 1;7(6):533–43.
50. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255–73.
51. Agnew HW, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263–6.
52. Forget D, Morin CM, Bastien CH. The Role of the Spontaneous and Evoked K-Complex in Good-Sleeper Controls and in Individuals with Insomnia. *Sleep*. 2011 Sep 1;34(9):1251.
53. Nguyen CD, Wellman A, Jordan AS, Eckert DJ. Mild Airflow Limitation during N2 Sleep Increases K-complex Frequency and Slows Electroencephalographic Activity. *Sleep*. 2016 Mar 1;39(3):541.
54. Roth M, Shaw J, Green J. The form voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1956;8(3):385–402.
55. Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*. 2012 Mar;76(2):192–203.
56. Cash SS, Halgren E, Dehghani N, Rossetti AO, Thesen T, Wang CM, et al. The Human K-Complex Represents an Isolated Cortical Down-State. *Science*. 2009 May 5;324(5930):1084.
57. De Gennaro L, Gorgoni M, Reda F, Lauri G, Truglia I, Cordone S, et al. The Fall of Sleep K-Complex in Alzheimer Disease. *Sci Rep*. 2017 Jan 3;7.
58. Liu S, Pan J, Lei Q, He L, Zhong B, Meng Y, et al. Spontaneous K-Complexes may be biomarkers of the progression of amnesic mild cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020 Mar 1;67:99–109.
59. Sun L, Zhang X, Huang S, Liang J, Luo Y. K-complex morphological features in male obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018 Jan 1;248:10–6.

60. Antony JW, Schönauer M, Staresina BP, Cairney SA. Sleep Spindles and Memory Reprocessing. *Trends Neurosci.* 2019 Jan 1;42(1):1–3.
61. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953;118(3062):273–4.
62. Koo DL, Nam H. Clinical Considerations of Obstructive Sleep Apnea with Little REM Sleep. *Journal of Clinical Neurology.* 2016 Oct 1;12(4):426–33.
63. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966;152(3722):604–19.
64. Dias CC, Figueiredo B, Rocha M, Field T. Reference values and changes in infant sleep-wake behaviour during the first 12 months of life: a systematic review. *J Sleep Res.* 2018 Oct 1;27(5).
65. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
66. Obal F, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Front Biosci.* 2003;8.
67. Borbely AA, Tobler I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev.* 1989;69(2):605–70.
68. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjørkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science.* 1997 May 23;276(5316):1265–7.
69. Kalinchuk A V., Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Inducible and neuronal nitric oxide synthases (NOS) have complementary roles in recovery sleep induction. *Eur J Neurosci.* 2006 Sep;24(5):1443–56.
70. von Economo, C. (1923) Encephalitis lethargica. *Wien. Med. Wochenschr.* 73, 777 – 782.
71. von Economo, C. (1930) Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Ment. Dis.* 71, 248 – 259.
72. NAUTA WJH. Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *J Neurophysiol.* 1946 Jul 1;9:285–316.
73. Sterman MB, Clemente CD. Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exp Neurol.* 1962;6(2):103–17.
74. Moruzzi G and Magoun, H. W. (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1, 455 – 473.
75. Morrison AA. Symposium: Dream research methodology: Mechanisms underlying oneiric behaviour released in REM sleep by pontine lesions in cats. *J Sleep Res.* 1993;2(1):4–7.

76. Jones BE. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*. 1991;40(3):637–56.
77. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(11):578–86.
78. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci*. 2015 Nov 1;18(11):1641–7.
79. Boucetta S, Cissé Y, Mainville L, Morales M, Jones BE. Discharge Profiles across the Sleep–Waking Cycle of Identified Cholinergic, GABAergic, and Glutamatergic Neurons in the Pontomesencephalic Tegmentum of the Rat. *The Journal of Neuroscience*. 2014 Mar 3;34(13):4708.
80. Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci*. 2005 Apr 27;25(17):4365–9.
81. Cullinan WE, Záborszky L. Organization of ascending hypothalamic projections to the rostral forebrain with special reference to the innervation of cholinergic projection neurons. *J Comp Neurol*. 1991;306(4):631–67.
82. Gritti I, Mainville L, Jones BE. Projections of GABAergic and cholinergic basal forebrain and GABAergic preoptic-anterior hypothalamic neurons to the posterior lateral hypothalamus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1994;339(2):251–68.
83. Henny P, Jones BE. Vesicular Glutamate (VGluT), GABA (VGAT), and Acetylcholine (VACHT) Transporters in Basal Forebrain Axon Terminals Innervating the Lateral Hypothalamus. *J Comp Neurol*. 2006 Jun 6;496(4):453.
84. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(2):121–30.
85. Vanni-Mercier G, Gigout S, Debilly G, Lin JS. Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their response to histamine H3-receptor ligands: An electrophysiological study in freely moving cats. *Behavioural Brain Research*. 2003 Sep 15;144(1–2):227–41.
86. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998 Feb 20;92(4):573–85.
87. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jan 6;95(1):322–7.
88. Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annu Rev Psychol*. 2004;55:125–48.

89. Mahler S V., Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. *Nat Neurosci.* 2014 Oct 1;17(10):1298.
90. Woolf NJ. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog Neurobiol.* 1991;37(6):475–524.
91. Wang HL, Morales M. Pedunculo pontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *Eur J Neurosci.* 2009 Jan;29(2):340–58.
92. Datta S, Siwek DF. Single cell activity patterns of pedunculo pontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats. *J Neurosci Res.* 2002 Nov 15;70(4):611–21.
93. Kroeger D, Ferrari LL, Petit G, Mahoney CE, Fuller PM, Arrigoni E, et al. Cholinergic, Glutamatergic, and GABAergic Neurons of the Pedunculo pontine Tegmental Nucleus Have Distinct Effects on Sleep/Wake Behavior in Mice. *J Neurosci.* 2017 Feb 1;37(5):1352–66.
94. Chu NS, Bloom FE. Norepinephrine-containing neurons: changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and waking. *Science.* 1973;179(4076):908–10.
95. McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* 1976 Jan 23;101(3):569–75.
96. Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence For The Existence Of Monoamine-Containing Neurons In The Central Nervous System. I. Demonstration Of Monoamines In The Cell Bodies Of Brain Stem Neurons. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1964;Suppl 232:1-55. Pmid: 14229500.
97. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005;28(6):317–24.
98. Steriade, M. and McCarley, R. (2005) *Brain Control of Wakefulness and Sleep*, Kluwer/Plenum, New York.
99. Hernández-Peón R, O’Flaherty JJ, Mazzuchelli-O’Flaherty AL. Sleep and other behavioural effects induced by acetylcholinic stimulation of basal temporal cortex and striate structures. *Brain Res.* 1967;4(2):243–67.
100. Cordeau Jp, Moreau A, Beaulnes A, Laurin C. Eeg And Behavioral Changes Following Microinjections Of Acetylcholine And Adrenaline In The Brain Stem Of Cats. *Arch Ital Biol.* 1963 Jan 8;101:30-47. Pmid: 14135066.
101. Gadea-Ciria M, Stabler H, Lloyd KG, Bartholini G. Acetylcholine release within the cat striatum during the sleep-wakefulness cycle. *Nature.* 1973;243(5409):518–9.
102. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, Goutagny R, Peyron C, Salvert D, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: The switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris.* 2006 Nov;100(5–6):271–83.

103. Coleman CG, Lydic R, Baghdoyan HA. M2 muscarinic receptors in pontine reticular formation of C57BL/6J mouse contribute to rapid eye movement sleep generation. *Neuroscience*. 2004;126(4):821–30.
104. Jones BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res*. 2004;145:157–69.
105. Vazquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(2).
106. Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fà M, Giagheddu M, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res*. 1995 Feb 13;671(2):329–32.
107. Svensson TH, Bunney BS, Aghajanian GK. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res*. 1975 Jul 11;92(2):291–306.
108. Leppävuori A, Putkonen PTS. Alpha-adrenoceptive influences on the control of the sleep-waking cycle in the cat. *Brain Res*. 1980 Jul 7;193(1):95–115.
109. Ito H, Yanase M, Yamashita A, Kitabatake C, Hamada A, Suhara Y, et al. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Mol Brain*. 2013 Dec 26;6(1).
110. Yu X, Zecharia A, Zhang Z, Yang Q, Yustos R, Jager P, et al. Circadian factor BMAL1 in histaminergic neurons regulates sleep architecture. *Curr Biol*. 2014 Dec 1;24(23):2838–44.
111. Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci*. 2001 Mar 1;21(5):1787–94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-05-01787.2001. PMID: 11222668; PMCID: PMC6762940.
112. Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nat Neurosci*. 2016 Oct;19(10):1356–66. doi: 10.1038/nn.4377. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27595385; PMCID: PMC5519826.
113. Sidhu A, Niznik HB. Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. *Int J Dev Neurosci*. 2000 Nov;18(7):669–77. doi: 10.1016/s0736-5748(00)00033-2. PMID: 10978845.
114. Monti JM, Fernández M, Jantos H. Sleep during acute dopamine D1 agonist SKF 38393 or D1 antagonist SCH 23390 administration in rats. *Neuropsychopharmacology*. 1990 Jun;3(3):153–62. PMID: 2141985.
115. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol*. 2007 Nov;195(2):187–98.

116. Battery A, Gillooly PB, Smolensky MH, Albright DL, Hsi B, Thorne DR. Circadian variation in human performance evaluated by the Walter Reed performance assessment battery. *Chronobiol Int.* 1990 Jan 7;7(2):143–53.
117. Franks NP, Wisden W. The inescapable drive to sleep: Overlapping mechanisms of sleep and sedation. *Science* 2021; 374:556.
118. Wyatt JK. Chronobiology. In: *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*, 2nd ed, Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, Gozal D (Eds), Elsevier, Philadelphia 2014. p.25.
119. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284:2177.
120. Campbell SS, Eastman CI, Terman M, et al. Light treatment for sleep disorders: consensus report. I. Chronology of seminal studies in humans. *J Biol Rhythms* 1995; 10:105.
121. Borbély AA. Sleep and motor activity of the rat during ultra-short light-dark cycles. *Brain Res.* 1976 Sep 17;114(2):305–17.
122. Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J, Harsh JR. Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav.* 1991;50(3):583–8.
123. Quante M, Mariani S, Weng J, et al. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. *Chronobiol Int* 2019; 36:203.
124. Mistlberger RE, Skene DJ. Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms* 2005; 20:339.
125. PITTENDRIGH CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1960;25:159–84.
126. Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M., Sulzman, F. M., & Fuller, C. A. (1982). *The clocks that time us: physiology of the circadian timing system.* Harvard University Press.
127. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron.* 1995;14(4):697–706.
128. Gardner MJ, Hubbard KE, Hotta CT, Dodd AN, Webb AAR. How plants tell the time. *Biochem J.* 2006 Jul 1;397(1):15–24.
129. Moore RY. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;119:1–28.
130. Beckwith EJ, Ceriani MF. Experimental assessment of the network properties of the *Drosophila* circadian clock. *J Comp Neurol.* 2015 Apr 15;523(6):982–96.
131. Goerke M, Müller NG, Cohrs S. Sleep-dependent memory consolidation and its implications for psychiatry. *J Neural Transm.* 2017;124(Suppl 1):S163-S178.

132. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev.* 2009 Oct;13(5):309–21.
133. Marshall L, Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* 2007 Oct;11(10):442–50.
134. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci.* 1997;9(4):534–47.
135. Baddeley A. Working memory and language: An overview. *J Commun Disord.* 2003;36(3):189–208.
136. Peng Z, Dai C, Cai X, Zeng L, Li J, Xie S, et al. Total Sleep Deprivation Impairs Lateralization of Spatial Working Memory in Young Men. *Front Neurosci.* 2020 Oct 6;14:562035.
137. Kirszenblat L, van Swinderen B. The yin and yang of sleep and attention. *Trends Neurosci.* 2015;38(12):776.
138. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron.* 2014 Jan 1;81(1):12.
139. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Feb;11(2):114–26.
140. Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:139–66.
141. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull.* 2010 May;136(3):375–89.
142. Paulk AC, Kirszenblat L, Zhou Y, van Swinderen B. Closed-Loop Behavioral Control Increases Coherence in the Fly Brain. *J Neurosci.* 2015 Jul 15;35(28):10304–15.
143. Rodrigues T, Shigaëff N. Sleep disorders and attention: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022 May 1;80(5):530.
144. Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault MÈ, André C, Baril AA, Villar GM, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors. *Brain Sci.* 2021 Jun 1;11(6).
145. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Décary A, Lafond C, et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris).* 2014 Oct 1;62(5):233–40.
/
146. Ursavas, A. New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) What Has Changed in Sleep Breathing Disorders? *Güncel Göğüs Hast. Serisi 2*, 139–151 (2016).
147. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608–13.

148. Vozoris NT. Sleep apnea-plus: Prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases using United States population-level data. *Sleep Med.* 2012 Jun;13(6):637–44.
149. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006–14.
150. Lechner M, Breeze CE, Ohayon MM, Kotecha B. Snoring and breathing pauses during sleep: interview survey of a United Kingdom population sample reveals a significant increase in the rates of sleep apnoea and obesity over the last 20 years - data from the UK sleep survey. *Sleep Med.* 2019 Feb 1;54:250–6.
151. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997;20(9):705–6.
152. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47.
153. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):2013–6.
154. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 1;167(9):1181–5.
155. Redline S, Kump K, Tishler P V., Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):722–6.
156. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441–6.
157. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, et al. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2015 Jun 1;38(6):877–88.
158. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 Apr 22;162(8):893–900.
159. Song Y, Ancoli-Israel S, Lewis CE, Redline S, Harrison SL, Stone KL. The association of race/ethnicity with objectively measured sleep characteristics in older men. *Behavioral sleep medicine.* 2011 Dec;10(1):54–69.
160. Davies RJO, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax.* 1992;47:101-105.
161. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health

- Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):893-900. doi: 10.1001/archinte.162.8.893. PMID: 11966340.
162. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015–21.
 163. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan 1;163(1):19–25.
 164. Myers KA, Mrkobra M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013 Aug 21;310(7):731–41.
 165. Cho YW, Kim KT, Moon HJ, Korostyshevskiy VR, Motamedi GK, Yang KI. Comorbid Insomnia With Obstructive Sleep Apnea: Clinical Characteristics and Risk Factors. *J Clin Sleep Med*. 2018 Mar 15;14(3):409–17.
 166. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC, Paralyzed Veterans of America, 1998.
 167. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372–9.
 168. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752–5.
 169. Bajwah S, Ross JR, Wells AU, Mohammed K, Oyebode C, Birring SS, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax*. 2015 Sep 1;70(9):830–9.
 170. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 6;5(3):263.
 171. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736–47.
 172. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5).
 173. Merchant, H., & De la Fuente, V. (Eds.). (2014). *Neurobiology of interval timing*. New York: Springer.
 174. Fontes R, Ribeiro J, Gupta DS, Machado D, Lopes-Júnior F, Magalhães F, Bastos VH, Rocha K, Marinho V, Lima G, Velasques B, Riberio P, Orsini M, Pessoa B, Leite MA, Teixeira S. Time Perception Mechanisms at Central Nervous System. *Neurol Int*. 2016 Apr 1;8(1):14–22..

175. Burr D, Morrone C. Time perception: space-time in the brain. *Curr Biol.* 2006 Mar 7;16(5).
176. Buhusi, C. V. ve Meck, W.H. (2005) What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 755–765.
177. Droit-Volet, S. ve Meck, W.H. (2007) How emotions colour our perception of time. *Trends Cogn. Sci.* 11, 504–513.
178. Gibbon, J. (1977) Scalar Expectancy Theory and Weber’s Law in Animal Timing. *Psychol. Rev.* 84, 279–325.
179. Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the “internal clock”. *Psychol Monogr.* 1963;77(13):1–31..
180. Gibbon J, Church RM, Meck WH. Scalar timing in memory. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;423(1):52–77..
181. Grondin, S. (2010) Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception, Psychophys.* 72, 561–182.
182. Block, R.A. ve Zakay, D. (1996) Chapter 9: Models of psychological time revisited. *Time Mind.*
183. Yabe, Y. ve Goodale, M.A. (2015) Time Flies When We Intend to Act: Temporal Distortion in a Go/No-Go Task. *J. Neurosci.* 35, 5023–5029.
184. Block, R.A. vd. (2010) How cognitive load affects duration judgments: A meta-analytic review. *Acta Psychol. (Amst).* 134, 330–343.
185. Coull, J.T. vd. (2011) Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* 36, 3–25.
186. Wittmann, M. ve van Wassenhove, V. (2009) The experience of time: neural mechanisms and the interplay of emotion, cognition and embodiment. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 364, 1809–1813.
187. Barkley RA, Murphy K, Kwasnik D. Psychological adjustment and adaptive impairments in young adults with ADHD. *J Atten Disord.* 1996;1(1):41–54..
188. Pouthas V, George N, Poline JB, Pfeuty M, VandeMoorteele PF, Hugueville L, et al. Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp.* 2005 Aug;25(4):433–41.
189. Hussain Shuler MG. Timing in the visual cortex and its investigation. *Curr Opin Behav Sci.* 2016 Apr 1;8:73–7.
190. Pouthas V, George N, Poline JB, Pfeuty M, VandeMoorteele PF, Hugueville L, et al. Neural network involved in time perception: An fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp.* 2005 Aug;25(4):433.

191. Lewis PA, Miall RC. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia*. 2003;41(12):1583–92..
192. Ivry RB, Spencer RMC. The neural representation of time. *Curr Opin Neurobiol*. 2004 Apr;14(2):225–32.
193. Buonomano D V., Bramen J, Khodadadifar M. Influence of the interstimulus interval on temporal processing and learning: testing the state-dependent network model. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009 Jul 7;364(1525):1865.
194. Ioffe, M.E.; Chernikova, L.A.; Ustinova, K.I. Role of cerebellum in learning postural tasks. *Cerebellum*, 2007, 6(1), 87-94.
195. Welsh, J.P.; Llinas, R. Some organizing principles for the control of movement based on olivocerebellar physiology. *Prog. Brain Res.*, 1997, 114, 449-461.
196. Buonomano, D.V.; Bramen, J.; Khodadadifar, M. Influence of the interstimulus interval on temporal processing and learning: testing the state-dependent network model. *Phil. Trans. R Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.*, 2009, 364(1525), 1865-1873..
197. Koch G, Oliveri M, Torriero S, Salerno S, Gerfo E lo, Caltagirone C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res*. 2007 May;179(2):291–9..
198. Lee KH, Egleston PN, Brown WH, Gregory AN, Barker AT, Woodruff PWR. The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2007 Jan;19(1):147–57..
199. Casini L, Ivry RB. Effects of divided attention on temporal processing in patients with lesions of the cerebellum or frontal lobe. *Neuropsychology*. 1999;13(1):10–21.
200. Matell MS, King GR, Meck WH. Differential modulation of clock speed by the administration of intermittent versus continuous cocaine. *Behavioral neuroscience*. 2004 Feb;118(1):150–6.
201. Kanai, R., Lloyd, H., Buetti, D., & Walsh, V. (2011). Modality-independent role of the primary auditory cortex in time estimation. *Experimental Brain Research*, 209(3), 465-471.
202. Danckert J, Ferber S, Pun C, Broderick C, Striemer C, Rock S, et al. Neglected time: impaired temporal perception of multisecond intervals in unilateral neglect. *J Cogn Neurosci*. 2007 Oct;19(10):1706–20.
203. Vallesi A, Shallice T, Walsh V. Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cereb Cortex*. 2007 Feb;17(2):466–74.
204. Matell MS, Meck WH. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004 Oct;21(2):139–70.

205. Namboodiri VMK, Levy JM, Mihalas S, Sims DW, Shuler MGH. Rationalizing spatial exploration patterns of wild animals and humans through a temporal discounting framework. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 2;113(31):8747–52.
206. Maricq A V., Church RM. The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983 Jan;79(1):10–5.
207. Buhusi C V., Meck WH. Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behavioral neuroscience*. 2002;116(2):291–7.
208. Motivation WML and, 2002 undefined. Choline uptake in the frontal cortex is proportional to the absolute error of a temporal memory translation constant in mature and aged rats. Elsevier
209. Meck WH. Temporal memory in mature and aged rats is sensitive to choline acetyltransferase inhibition. *Brain Res*. 2006 Sep 7;1108(1):168–75.
210. Terhune DB, Russo S, Near J, Stagg CJ, Kadosh RC. GABA predicts time perception. *J Neurosci*. 2014;34(12):4364–70.
211. Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, et al. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol*. 2007 Jan;21(1):50–64.
212. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
213. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008 May;12(2):161–8.
214. Varghese L, Rebekah G, Priya N, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Science*. 2022;15(Spec 1):224.
215. Scharf MT. Reliability and Efficacy of the Epworth Sleepiness Scale: Is There Still a Place for It? *Nat Sci Sleep*. 2022;14:2151.
216. McPherson A, Martin CR. A narrative review of the Beck Depression Inventory (BDI) and implications for its use in an alcohol-dependent population. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2010 Feb;17(1):19-30.
217. Hisli, N. Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikoloji dergisi*, 1989. 6: p. 118-122..
218. Thönes S, Oberfeld D. Time perception in depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015 Apr 1;175:359–72.
219. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893–7..

220. Ulusoy M, Şahin N, Erkman H. Turkish version of the beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cognitive Psychotherapy: Int Quaterly*, 1998;12: 28- 35..
221. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(2):165–75.
222. Yuan J, Li L, Tian Y. Automatic Suppression Reduces Anxiety-Related Overestimation of Time Perception. *Front Physiol*. 2020 Oct 22;11.
223. CAMAN M.B. Vagal sinir stimülasyonunun zaman algısı üzerine etkileri, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2022.
224. Ferreira VFM, Paiva GP, Prando N, Graça CR, Kouyoumdjian JA. Time perception and age. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(4):299–302.
225. Theorell-Haglöw J, Hoyos CM, Phillips CL, Yee BJ, Melehan KL, Liu PY, et al. Associations Between Obstructive Sleep Apnea and Measures of Arterial Stiffness. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):201.
226. Stanghellini, G. vd. (2017) Abnormal Time Experiences in Major Depression: An Empirical Qualitative Study. *Psychopathology* 50, 125–140.
227. Miyake Y, Onishi Y, Pöppel E. Two types of anticipation in synchronous tapping. *Acta Neurobiol Exp* 2004;64:415–426..
228. Zhan G., Fenik P., Pratico D., Veasey S. C. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(12):1414–1420. doi: 10.1164/rccm.200411-1564oc.
229. Li Y., Veasey S. C. Neurobiology and neuropathophysiology of obstructive sleep apnea. *NeuroMolecular Medicine*. 2012;14(3):168–179. doi: 10.1007/s12017-011-8165-7.
230. Dzierwas R., Schilling M., Engel P., et al. Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007;78(3):295–297. doi: 10.1136/jnnp.2006.102806.
231. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and Anatomical Correlates of Chronic Episodic Hypoxia during Sleep in the Rat. *The Journal of Neuroscience*. 2001 Apr 4;21(7):2442.
232. Zhu Y, Fenik P, Zhan G, Mazza E, Kelz M, Aston-Jones G, et al. Selective Loss of Catecholaminergic Wake–Active Neurons in a Murine Sleep Apnea Model. *The Journal of Neuroscience*. 2007 Sep 9;27(37):10060.
233. Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible Nitric Oxide Synthase in Long-term Intermittent Hypoxia: Hypersomnolence and Brain Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 6;171(12):1414.