

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Talip ASİL

**UYKU DEPRİVASYONUNUN VİZÜEL REAKTİVİTE
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN TRANSKRANİYAL
DOPPLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nevroz ÜNLÜ

EDİRNE-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca öğretim ve eğitimimde pay sahibi olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Ufuk UTKU başta olmak üzere, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Talip ASİL'e, eğitimim süresince tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Yahya ÇELİK, Doç. Dr. Kemal BALCI, Doç. Dr. Nilda TURGUT, Doç. Dr. Babürhan Güldiken'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e ve eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Nöroloji Anabilim Dalı tüm asistan, hemşire ve personeline de teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
UYKU	3
UYKU DEPRİVASYONU	9
TRANSKRANİYAL DOPPLER VE KLİNİK KULLANIMI	11
GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
BULGULAR	19
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	28
ÖZET	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	33
EKLER	

KISALTMALAR

AMP	: Adenozin Mono Fosfat
ARAS	: Asendan Retiküler Aktivör Sistem
CBFV	: Cerebral Blood Flow Velocity (Serebral Kan Akım Hızı)
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyogram
EOG	: Elektrookülografi
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
GMP	: Guanozin Mono Fosfat
LC	: Locus Coeruleus
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MÖ	: Milattan önce
NREM	: Non Rapid Eye Movements (Hızlı Göz Hareketleri Olmayan)
PCA	: Posterior Cerebral Arter (Arka Serebral Arter)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PGO	: Ponto Genikulo Oksipital
Pİ	: Pulsatilite İndeksi
REM	: Rapid Eye Movements (Hızlı Göz Hareketleri)
RF	: Retiküler Formasyon
Rİ	: Rezistans İndeksi

SEM	: Slow Eye Movement (Yavaş Göz Hareketi)
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SWS	: Slow Wave Sleep (Yavaş Dalga Uykusu)
TCD	: Transcranial Doppler (Transkraniyal Doppler)
VLPO	: Ventrolateral Preoptik

GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı bireyler kognitif işlevlerini yürütebilmek için yeterli uykuya gereksinim gösterirler (1). Uyanıklıkta öğrenme sırasında spesifik bölgelerde arttığı gösterilen kan akımının aynı gece uykuda da arttığı gösterilmesi, bellek konsolidasyonunda uykunun önemini ortaya koymuştur (2). Bu veri, bir yandan uyku ile uyanıklık işlemlerinin sürekliliğine işaret ederken aynı zamanda, uyanıklık işlemlerinin uykuya da yansiyarak sürdürüldüğünü göstermektedir (3).

Uzamış uyku deprivasyonunun dikkat gibi bazı temel kognitif yeteneklerin yanı sıra akıcı konuşma, mantıklı düşünme ve karar verme yeteneği gibi kompleks kognitif işlevlerde kayba neden olduğu bilinmektedir (1). Uyku deprivasyonu serebral metabolizmada ve kan akımında genel bir azalmaya neden olduğu gibi yüksek kortikal fonksiyonlarla ilişkili bölgelerde daha belirgin bir kan akımı ve metabolizma azalması olmaktadır (4). Aynı zamanda daha önceki çalışmalar uyku baskılanmasının görsel dikkatin azalmasına neden olduğunu göstermiştir (5).

Uyku deprivasyonu sonrasında serebral kan akımı azalsa da, nöronların fonksiyonu için gerekli metabolik gereksinim bölgesel serebral kan akım artışı ile sağlanabilir. Buna vasonöronal ilişki denir. Vasonöronal ilişki iki ayrı cevabın bütünleşmesine dayanır: Nöronun uyarılması ve aktivasyon için gerekli olan kan akımının artışı. Reaktivite ölçümünde en sık kullanılanı ise vizüel reaktivitelerdir ve bu sayede oksipital korteksin aktivasyonu sonucu artan metabolik ihtiyaca cevaben oluşan arterioller vazodilatasyona bağlı kan akım artışı posterior serebral arterden (PCA) ölçülen kan akım hızı değişimleri ile gösterilebilir.

Günümüzde transkraniyal doppler (TCD), normal ve çeşitli patolojik durumlarda vizüel reaktiviteye karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır (6).

Bu çalışma ile klinik kullanım kolaylığı olan ve aynı zamanda noninvaziv ucuz bir yöntem olan TCD ile serebral reaktivite ölçümünün uyku deprivasyonuna cevabının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

UYKU

Tarihçe

Uyku yaşamsal bir olay ve insan varlığının vazgeçilmez bir parçasıdır (7). Yaşamımızın yaklaşık üçte birlik bölümünü harcadığımız uykunun gizemine olan ilgi insanlık tarihi kadar eskidir (8). İlk yazılı eser olan Homeros'un İliada adlı destanında; uykunun "tüm insanların ve tanrıların tanrısı" olarak tanımlandığını görmekteyiz. Tıbbi açıdan bakıldığında, ilk uyku tanımlamalarını, milattan önce (MÖ) 5. ve 4. yüzyıllarda kaleme alınan tıbbi bir derleme olan "*Corpus Hippocraticum*" da buluyoruz (9).

Uykunun bazı uyaranlarla geri döndürülebilir bir bilinçsizlik hali olduğu anlaşıldıktan sonra bilinç durumu ve beyin elektrofizyolojisi ile ilgili çalışmalar hız kazandı. Bir nöropsikiyatrist olan Hans Berger, 1929'da beynin elektriksel aktivitesini kayıt etmeyi başarmış ve uyku araştırmalarının vazgeçilmez bir değerlendirme aracı olan elektroensefalografiyi (EEG) uygulama alanına sokmuştur (9,10).

Modern uyku fizyolojisi Aserinsky ve Kleitman ile başlamıştır. Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu hızlı göz hareketleri (REM: Rapid Eye Movements) uykusunu EEG'de göstermişlerdir. Böylece uyku tetkiklerine elektrookülografi (EOG) eklenmeye başlanmıştır (10,11).

Dement ve Kleitman 1956'da uykunun sıklık değişimlerini ve sıklık dönemlerin 90-120 dakika sürdüğünü, evre 1 ile başlayıp REM uykusu ile sonlandığını göstermişlerdir (10).

Uygunun Yapısı ve Dönemleri

Uyku, içgüdüsel, geri dönüşümlü, fizyolojik bir süreçtir. İç ve dış uyaranlara karşı yanıtın azalmış olmasına rağmen tam kaybolmaması ve hızlı bir şekilde geri dönüşümlü olması ile uyku, koma veya ölümden ayrılır (12).

Beş uyku döneminin biri REM, diğeri de uygunun ilk dört dönemini içeren hızlı göz hareketleri olmayan (NREM: Non-Rapid Eye Movements) uyku dönemi olarak adlandırılır. NREM uykusu kendi içinde 1., 2., 3. ve 4. dönemleri içermektedir. Bu dönemlerden 1. dönem, uyanıklıktan uykuya geçişin başlangıcını oluşturmaktadır. İkinci dönem ise uygunun derinleşmeye başladığı dönem olmakla birlikte, 1. ve 2. dönemler, yüzeysel uyku olarak kabul edilmektedir. Üçüncü ve 4.dönemler, delta dalgaları ile karakterize olup, delta uykusu, yavaş dalga uykusu (SWS: Slow Wave Sleep) veya derin uyku şeklinde adlandırılmaktadır (3).

Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve NREM dönemlerinden oluşmaktadır. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşmektedir. Uygunun başlamasından 90-120 dakika sonra ilk REM ortaya çıkmaktadır. Gecenin ilk saatlerinde yavaş dalga uykusu fazla, REM dönemi azken, gecenin ilerleyen dönemlerinde yavaş dalga uykusu azalmakta, REM dönemi artmaktadır (13,14).

Uyku dönemlerinin özellik ve ölçütlerine, Rechtschaffen ve Kales'in (15) 1968 yılında yayınladığı standart yöntemle; EEG traseleri, elektrookülogram ve elektromiyogram (EMG) değerlendirilerek ulaşılmaktadır.

Uyanıklıkta EEG kanallarında alfa dalgaları (8-13 Hz) belirgin olup bunlara çeşitli kanallardaki düzensiz aktiviteler eşlik etmektedir. Uygunun %3-5'ni oluşturan 1. dönem, uyanıklıktan uykuya geçiştir. EEG'de alfa dalgaları azalmakta, düşük amplitütlü karışık frekanslı dalgalar ön plana çıkmaktadır. Alfa dalgaları, gözler açıkken daha az, kapalı olduğu zaman daha yoğun bir şekilde ortaya çıkmaktadır. EOG'de yavaş göz hareketleri (SEM: Slow Eye Movement) gözlenebilmektedir. (3,11).

İkinci dönemde, uygunun %40-50 gibi büyük kısmını kapsar, uyku içcikleri (0.5-2 saniye süreli 12-14 Hz dalgalar) ve K kompleksler (0.5 saniyeden uzun, yüksek amplitütlü bifazik dalga) ile karakterizedir (16). EMG'de kas tonusu azalmıştır. EOG'de göz hareketleri ortadan kalkmıştır. Bu değişmeler, uygunun derinleşmeye başlayacağını göstergeleri olup sonraki zaman diliminde 3. ve 4. dönem uyku başlamaktadır (11).

Üçüncü dönemde, düşük frekanslı senkronize dalgalar (delta dalgaları, <4 Hz) görülür. Dördüncü dönemde ise bir evrede delta dalgaları %50'den fazla oranda görülmektedir. Üçüncü ve 4. dönem uygunun en derin kısımlarıdır (16).

Uykunun %20-30' nu oluşturan REM döneminde, tonik ve fazik değişimler temel fizyolojik aktivitelerdir. Tonik ve fazik aktivitelerin birbirlerini tamamlar şekilde sürmesiyle REM dönemi yoğunlaşmakta, fizyolojik olaylar da buna paralel olarak değişmektedir (3,11).

Uyku-Uyanıklık Nörobiyolojisi

Nöroanatomi: Moruzzi ve Magoun (17) tarafından 1949 yılında tanımlanan asendan retiküler aktivatör sistem (ARAS), rostral pons ve kaudal mezensefalonda birleşiminden diensefalona doğru uzanan ve uyanıklıktan sorumlu olan anatomik yapıdır. ARAS iki ana yol halinde, diensefalonda bulunan talamus ve hipotalamusa uzanır (12). Bu sistemde ana uyarıcı kaynak, beyin sapındaki retiküler formasyon (RF) nöronlarıdır. Uyarılar buradan önce talamusa iletilmekte, sonra da talamokortikal projeksiyonlarla kortekse ulaşmaktadır.

Elektrofizyolojik ve nöroanatomik yöntemler, RF' nin aldığı uyarıları, dorsal yollarla talamik çekirdeklere, ventral yollarla da hipotalamus ve subtalamusa yolladığını ortaya koymuştur. Böylece tonik uyarılma ve uyanıklık sağlanmaktadır.

Beyin sapına ulaşan belirli şiddetteki uyarıların norepinefrinerjik nöronlar içeren *Locus Coeruleus* (LC)'u uyarmasıyla başlayan aktivitenin, talamusa ulaştığında, talamokortikal bağlantılarla korteksi uyararak uyanıklığın oluşumuna katıldığı bilinmektedir (11).

Hipotalamusun preoptik ve supraoptik düzeylerinin bitişiğinde ventral telensefalonu oluşturan heterojen bölge bazal ön beyin olarak adlandırılmaktadır. Bu bölgede kolinerjik, GABAerjik (Gamma Aminobütirik Asit) ve glutamaterjik hücre grupları bulunmaktadır. GABAerjik nöronlar bazal ön beyinin ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdeğinde bulunur. Bu inhibitör nöronlar uyku süresince aktiftir ve posterior hipotalamus, *locus coeruleus* ve raphe çekirdeklerine bağlantı yapar. Bu bağlantılar aracılığıyla VLPO nöronları birçok uyanıklık bölgesini inhibe ederek uyku oluşturur (12,18).

Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığıyla gelen homeostatik bilgi doğrultusunda, hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdek uykuyu başlar. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik; beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik; posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlatmaktadır. Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler ise uyku sırasındaki NREM-REM döngüsünü kontrol etmektedir (19).

Uyku-Uyanıklık Döngüsü (Sirkadiyen Ritim)

Uyku, iç ve dış faktörlerin etkisi ile başlamaktadır. Sirkadiyen ritim başta olmak üzere nöroendokrin değişimler, salgılanan peptid yapısında maddelerle uykunun başladığı ve sürdüğü düşünülmektedir.

Uyku-uyanıklık değişiminde ana belirleyicinin sirkadiyen ritim olduğu bilinmektedir. Buna göre de gece uykusu, gündüz uyanıklık için planlanmış gibidir. Gece ve gündüz yapılan işlemler de birbirini tamamlar bir biçimde sürmektedir (11).

Memelilerde sirkadiyen ritim, hipotalamusun anterior kısmında bulunan suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenmektedir. Işık uyarılarının suprakiazmatik çekirdeğe ulaşması, retinal fotoreseptörlerin uyarılmasıyla başlamakta, bu uyarılar suprakiazmatik çekirdeğe iki yolla iletilmektedir: Bu yollardan biri, retinal ganglion hücrelerinden suprakiazmatik çekirdeğe uzanan, retino-hipotalamik yol, diğeri ise orijini intergenikülat liflerden ve ventral genikülat çekirdekten alan genikülo-hipotalamik yoldur (18).

Melatonin sentezinde ışık uyarılarına göre işleyen bir mekanizmadır. Melatonin sekresyonu, suprakiazmatik çekirdeğin ritmik aktivitesine göre başlamakta ve karanlıkta en yüksek düzeye ulaşarak geri bildirimle bu çekirdeğin aktivitesini de düzenlemektedir (20).

Uyku-uyanıklık siklusunun, sirkadiyen ritminin yanında homeostatik regülasyonla da ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Homeostatik regülasyon, uyanık kalınan süre ile ilişkili olarak, delta uykusu yoğunluğunda artış şeklinde kendini gösteren, artan uyku ve uykuda düzenleme gereksinimidir (11,14).

Uyku-uyanıklık siklusunun, sirkadiyen ritmisite ile homeostatik regülasyon mekanizmalarının ilişkileri sonucu sürdürüldüğü ileri sürülmektedir. Bu Borbly'nin ikili süreç modeli ile açıklanmıştır. Bu modele göre, uyanık kalınan süre ile doğru orantılı olarak artan homeostatik etkinin en fazla olduğu, sirkadiyen osilasyonun azalmaya başladığı akşam saatlerinde uyku başlamaktadır. Uyku ile homeostatik etkinin yoğunluğunun azalması ve sirkadiyen osilasyonun artması ile de sabah saatlerinde uyku sona ererek yerini uyanıklığa bırakmaktadır (21).

Uykuda Fizyolojik Değişiklikler

Uykunun aktif bir düzenleme olduğu ortaya konduktan sonraki dönemde uykuda fizyolojinin araştırılması yoğunluk kazanmaya başlamıştır (11). Günümüzde de uykunun biyolojik ve psikolojik anlamda bir restorasyona, yenilenmeye hizmet ettiği bilinmektedir.

NREM uykusunun somatik ve vejetatif dokuların, REM uykusunun ise beyin dokularının restorasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Canlıda, gün içinde harcanan enerjinin bir yenilenme dönemi ile dengelenmesi gerektiği görüşüne dayalı olarak, uykunun bir işlevinin de enerjinin korunması olduğu ileri sürülmektedir (3).

Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları, NREM sırasında beyinde enerji metabolizmasında REM ve uyanıklığa göre yaygın bir azalma olduğunu göstermiştir (22). NREM sırasında uyanıklığa göre pons, talamus, hipotalamus, kaudat çekirdek, lateral ve medial prefrontal bölgelerde, prefrontal ve paryetal asosiyasyon kortekslerinde glukoz ve oksijen kullanımında bölgesel azalma olduğu bulunmuş, bu azalmanın NREM'in başlangıcı ve derinleşmesine eşlik ettiği görülmüştür (23).

Delta uykusu döneminde büyüme hormonu salgısındaki artışla birlikte protein sentezi artmakta, metabolizma yavaşlamakta, tüm sistemlerdeki fizyolojik aktivitelerde genel olarak bir azalma dikkati çekmektedir. Bunlara, beyin kan dolaşımında azalış eşlik etmektedir (3). Delta uykusu döneminde perirolandik ve oksipital korteks dışında tüm kortekste beyin kan akımında azalma olur (22). Solunum kasları dışındaki iskelet kaslarında aktivite minimize olmaktadır. Delta uykusu yeterince uyunmadığı ya da ortadan kaldırıldığında da insanların fiziksel anlamda dinlenemedikleri dikkati çekmektedir (3).

Delta uykusunda, homeostazis yeniden kurulmaktadır. Bu çerçevede, kalp ritmi yavaşlamakta, solunum sayısı azalmakta, beden ısısı düşmektedir. Diensefalik yapıların düzenlenmesinin bir parçası olan bu işlemler, ısı regülasyonun değişmesinde kendini göstermektedir. Isının azaltılması, doğrudan enerji tasarrufunun göstergesi olarak kabul edilebilir (3).

Tüm sistemlerdeki aktivite en alt düzeye inerken, kalp atım sayısının azalmasına, arteriyel basınçta düşme, kan pompalanmasında azalma eşlik etmektedir (14).

Solunum sisteminde de sayı ve amplitüd açısından benzer yavaşlamalar olurken tam bir dinlenme sağlanmakta gibidir. Böylece başlayan yavaşlama sırasında vejetatif sistemlerde düzenleme, yenilenme sağlanmış olmaktadır.

Hızlı göz hareketleri uykusu dönemindeki fizyolojik aktivitelerde ise kolinerjik tonik yoğunluk ve bunların içinde fazik aktiviteler kendini göstermekte, belirgin bir enerji kullanımı dikkati çekmektedir. Bu dönemde işlemler kolinerjik tonik aktivite temelinde sürmekteyken fazik adrenerjik uyarımlar, kısa sürelerle sistemlerdeki işleyişi değiştirmektedir. Bu değişimlerin yeniden düzenlenmesi sırasında, tonik ve fazik aktiviteler birbirini izlemekte, genel olarak sürekli bir değişim görünümünü vermektedir.

Desenkronize EEG'ye ek olarak, solunum ve göz kasları dışındaki iskelet kaslarında atoni bulunmaktadır. Fazik dönemde hızlı göz hareketleri, yüz, kol, bacak kaslarında miyoklonik aktiviteler, solunum ve dolaşım sisteminde düzensizlik dikkati çekmektedir. Erkeklerde ereksiyon ortaya çıkmakta, kadınlarda da genital bölgedeki kaslarda ve uterusu ritmik kasılmalar olmaktadır. Kalp atımında, kan basıncında, solunum sayısı ve derinliğinde değişkenlikler görülmektedir. Beyin kan akımı çalışmaları, REM sırasında, kan akımı ve oksijen kullanımının uyanıklığa benzer bir biçimde artış gösterdiğine işaret etmektedir. Rüyaların %80'inin görüldüğü REM dönemi kognitif süreçlerin ve özellikle bellek işlevlerinin düzenlenmesini sağlamaktadır (3,11).

Uykuda Kognitif Değişiklikler

Uykuda öğrenme-bellek süreçlerine yönelik araştırmalarda, öncü çalışmalar hayvanlar üzerinde yapılmış, yeni görevler konusunda eğitilen hayvanlarda o gece uykuda REM döneminin arttığı dikkati çekmiştir. Yeni bir görev eğitimi verildikten sonraki gecede özel olarak REM uykusu yoksunluğu uygulandığında ise ertesi gün, öğrenilmiş olan görevlerle ilgili bilginin saklanamadığı ortaya çıkmıştır. Özellikle uykunun sabaha doğru olan 2. dönemi yani REM uykusunun yoğun olduğu uykü bölümü engellenirse bellek işlevlerinde bozulma belirginleşmektedir (24). Bu da bellek işlevleri ile REM uykusu arasındaki yakın ilişkinin bir göstergesidir. Ayrıca öğrenme sürecinde, özellikle kompleks işlemlerde, REM uykusunun, bellek konsolidasyonunda belirgin rol oynadığı ortaya konmuştur (13). Bu çalışmalardan yola çıkılarak, öğrenme işlemlerinin tamamlanması için uykunun, özellikle REM uykusunun gerekliliği üzerinde yoğunlaşmıştır. Benzer modelde, insanlarda yapılan çalışmalarda da, bu sonuçlara ulaşılmıştır. REM yoğunluğu, birim zamanda hızlı göz hareketleri sayısı, incelendiğinde, kognitif işlevlerdeki artışın yüksek yoğunluklu REM döneminde olduğu ortaya konmuştur (24). Bu veriler sonucunda, REM uykusunun belleği destekleyen işlevleri olduğu ve yeni yaşantılara bağlı bellek parçalarını güçlendirirken daha eski olanları söndürdüğü düşünülmektedir (19).

Uykuda kognitif işlevler konusundaki radyolojik görüntüleme çalışmaları son yıllarda, teknolojinin de katkısıyla önemli gelişmeler göstermiştir. Görüntüleme çalışmaları, NREM sırasında beyin kan akımının genel olarak azaldığını göstermektedir (3). Bu azalma, özellikle uykunun düzenlenmesi ile ilişkili yapılar açısından değerlendirildiğinde, beyin sapı yapılarında nöronal ateşleme hızındaki azalma ve sonuç olarak, talamik nöronların

hiperpolarize oluşuyla örtüşen bir durumdur. Bunların sonucunda uyarılmışlık azalarak uyku derinleşmekte ve delta dalgalarının belirgin olduğu dönem oluşmaktadır (2).

Hızlı göz hareketleri uykusu döneminde ise beyin kan akımı pontin tegmentum, talamus, amigdala, limbik ve paralimbik alanlar, anterior singulat korteks, temporoparietal bölgenin arka alanları, hippokampal formasyonda artmakta, dorsolateral prefrontal korteks ve parietal kortekste ise azalmaktadır (2). REM dönemindeki bu değişime eşlik eden kolinergic sistemdeki aktivasyon, bellek işlevlerindeki alanlar başta olmak üzere yeni aktivitelerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu sırada; beyinde düşük genlikli, yüksek frekanslı dalgalar ortaya çıkmaktadır. Bu dalgalar, uyanıklıkta da kognitif süreçler sırasında oluşan dalgalardır (3).

Uyanıklıkta öğrenme sırasında spesifik bölgelerde arttığı gösterilen kan akımının aynı gece uykuda da arttığının gösterilmesi, bellek konsolidasyonunda uykunun önemini ortaya koymuştur (2). Bu veri, bir yandan uyku ile uyanıklık işlemlerinin sürekliliğine işaret ederken aynı zamanda, uyanıklık işlemlerinin uykuya da yansiyarak sürdürüldüğünü göstermektedir. Sonuç olarak; araştırmalar, uyku sırasında uyanıklıktaki anılarla ilişkili izlerin, kalıcı bellekle bütünleştirildiğine işaret etmektedir (3).

UYKU DEPRİVASYONU

Tıpta diğer alanlar ile kıyaslandığında uyku deprivasyonu ile ilgili çalışmaların tarihi oldukça yenidir. Uyku deprivasyonu çalışmaları, 1894'te Manaceine'in hayvanlarda, 1896'da Patrick ve Gilbert'in insanlarda yaptığı öncü çalışmalar ile başlar.

Manaceine köpek yavruları ve erişkin köpeklerde yaptığı çalışmada, köpeklerin birkaç günlük uyku deprivasyonu sonrasında öldüğünü gözlemlemiştir. Patrick ve Gilbert ise, insanlarda yapılan bu ilk uyku deprivasyonu çalışmasında 88-90 saatlik uykusuzluk sonrasında, deneklerde istemli motor hareket yeteneği ve ezberleme yeteneğinde bozulma saptamıştır (25)

Uyku deprivasyonu ile ilgili çalışmalar 1955 yılına kadar az sayıda iken, 1955 ve 1975 yılları arasında hız kazanmıştır. Bugünkü bilgilerimizin çoğu, 1955-1975 döneminde elde edilmiştir.

Uyku deprivasyonunun organizma üzerine etkileri üç şekilde incelenmektedir:

a-Total uyku deprivasyonu

b-Parsiyel uyku deprivasyonu

c-Selektif uyku deprivasyonu

Total Uyku Deprivasyonu

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

Parsiyel Uyku Deprivasyonu

Total uyku zamanında, uyku evrelerine spesifik olmayan azalmalara parsiyel uyku deprivasyonu denir. Bu tip uykusuzluk gerçek hayatta en sık karşılaşılan uykusuzluk şeklidir.

Selektif Uyku Deprivasyonu

Bu tür çalışmalarda uykunun bir veya birkaç evresi selektif olarak elimine edilmeye çalışılır. Selektif yoksunluk çalışmaları daha çok REM uyku ve SWS'nin işlevsel önemini araştırmayı hedeflemiştir. Denekler uykunun belli bir evresine girdiklerinde uyandırılarak o evrenin uyunması engellenir (9).

Total Uyku Deprivasyonunun Etkileri

Canlıda uyku deprivasyonu, fiziksel ve psikolojik, biliş ve duygulanım alanları başta olmak üzere, düzensizliğe yol açmaktadır.

Uykunun biyolojik ve psikolojik işlevinin anlaşılması, uyku deprivasyonu sonrasındaki gözlemlere dayalı yapılan araştırmalar sonucunda gelişmiştir. Delta uykusunun seçici yoksunluğu fiziksel, REM uykusunun seçici yoksunluğu psikolojik düzensizliğe yol açmaktadır. Uyku deprivasyonu çalışmalarındaki en belirgin sonuç, yoksunluk sürerse bir dizi bozulmaya ve sonunda nedeni açıklanamayan ölüme yol açmasıdır.

Yoksunluğun ilk sonuçlarının yorgunluk olması, uykunun dinlendirici bir yönü olduğu yönündeki düşünceleri pekiştirmiştir (3).

Genel olarak, uyku deprivasyonunun klinik belirtileri, uzun reaksiyon süresi, dalgınlık, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, bilinen olayları unutma, yeni bilgileri ezberlemede zorluk ve her çeşit hata ve kazaya eğilimin artmasını içerir. Yapılan çalışmalar sonucunda, bir günlük uyku deprivasyonunun, yapılan hata sayısını %20-32 oranında arttırdığı bulunmuştur. Yaklaşık 20-25 saatlik uyanıklığın ardından kişinin zihinsel ve motor aktivitelerinin neredeyse %0.10 promil alkollü kişilere benzediği gözlenmiştir. Yirmi dört saatlik uyku deprivasyonu, uykusuzluğun süresi ile orantılı olarak, postüral kontrolde

bozukluğa yol açar (26). Uyku deprivasyonu sonrasında kişi beceri isteyen motor aktivitelerde başarısızdır. Muhakeme bozulmuştur ve şahıslar arası iletişim giderek zorlaşır. Sürekli deprivasyon ile uyku ihtiyacı ve uykululuk hali artar ve araya mikro-uykular girmeye başlar (7). Uykusuzluk devam ederse, mikro-uykuların süresi 0.5 saniyeden 10 dakikaya kadar uzayabilir (27). Persepsiyon ve oryantasyon bozulmuştur. İllüzyon ve halüsinasyonlar, özellikle görsel ve taktil olanlar, bilinci bozmaya başlarlar ve bunlar uyku deprivasyonu uzadıkça daha kalıcı olurlar.

Nörolojik belirtiler arasında nistagmus, sakkadik göz hareketlerinde bozukluk, akomodasyon kaybı, ellerde hafif tremor, göz kapağı düşüklüğü, mimiklerde azalma ve konuşma bozukluğu sayılabilir. EEG’de alfa dalgaları azalmıştır ve bunlar göz kapamaya duyarlılıklarını kaybetmişlerdir. Nöbet eşiği düşer ve EEG’deki epileptojenik odak bulgusu belirginleşir (7).

Uykunun öğrenme ve bellek süreçleri için gerekli olduğu birçok çalışmada saptanmış olup, yoksunluğun kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. PET ile yapılmış nörogörüntüleme çalışmaları, uyku deprivasyonu nedeniyle kognitif fonksiyonlardaki azalmanın talamus, parietal ve prefrontal kortekste glukozun serebral metabolizma oranındaki düşüşü gösterdiği belirtilmiştir. PET ile yapılmış çalışmaların bulgularına benzer biçimde bulunan fonksiyonel MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çalışmalarında, parietal korteks ve talamusta aktivasyonun düştüğü bulunmuştur (4). Uyku deprivasyonunun özellikle prefrontal korteks vasıtasıyla olan karar verme gibi yüksek kognitif fonksiyonları etkilediği öne sürülmüştür (28). Yetmiş iki saatlik uyku deprivasyonu sonrasında beyindeki metabolizma oranının ortalama %6-8 oranında düştüğü gösterilmiş ve her 24 saatlik uykusuzluk için kognitif fonksiyonların yaklaşık %25 oranında düştüğü saptanmıştır (1,26).

Sonuç olarak, uyku deprivasyonu, serebral metabolizma ve kan akımında, özellikle yüksek kognitif fonksiyonlar ile bağlantılı alanlarda daha fazla olmak üzere, global bir azalmaya neden olur. Dikkat, uyanıklık, kompleks kognitif fonksiyonlar ile bağlantılı olan bu alanlardaki metabolizma ve kan akımındaki azalma, yüksek kognitif fonksiyonlarda da düşüşe neden olmaktadır (29).

TRANSKRANİYAL DOPPLER VE KLİNİK KULLANIMI

Transkraniyal doppler beyin bazal arterlerinde kan akım hızını, dolayısıyla hemodinamiği inceleyen noninvazif bir tanı yöntemidir (30).

Bin dokuz yüz seksen iki yılına kadar sadece ekstrakraniyal vasküler yapılar doppler tekniği ile incelenebilirken, bu tarihte Aaslid, kafatasının kemik yapısını aşır intrakraniyal vasküler yapıları incelemiştir. Bu yöntemde kranyumun göreceli olarak daha ince kemik pencerelerinden istenilen derinliğe ulaşılır ve seçilen örnek damar parçasındaki kan akımının karakteri incelenebilir (31).

Transkraniyal dopplerin kullanımının başlıca avantajları yatak başında uygulanabilmesi, gerektiğinde tekrar uygulanabilmesi veya monitorizasyona olanak vermesi, diğer tekniklere göre daha ucuz olması ve herhangi bir kontrast ajan gerektirmemesidir. Ancak TCD uygulamasının bazı dezavantajları da vardır. Bunların başlıcaları; sadece büyük damarların proksimal bölümlerinden kan akım hızlarını ölçebilmesi, distal damarlar hakkında sadece indirekt bulguların elde edilebilmesi ve yöntemin başarısının operatörün deneyimlerine bağımlı olmasıdır (32).

Intrakraniyal uygulama için, 2 MHz'lik prob kullanılarak gönderilen ultrasonik dalgalar, damar içinde ilerleyen kanın şekilli elemanlarından yansıyarak bilgisayar yardımı ile dalga ve spektral forma dönüştürülür. Bu şekilde kanın damar içindeki akım hızı (V; cm/sn cinsinden) ve akım yönü belirlenebilmektedir. Prob ile damar arasındaki açı, damarların kısa ve kıvrımlı olması nedeniyle uygulanan her bir kişide değişmektedir. Prob ile damar arasındaki açının 0 derecede olması halinde ölçülen değerler gerçek değerleri yansıtır. Ancak uygulamada böyle bir açının elde edilmesi oldukça zordur. Bundan dolayı, ölçülen kan akım hızı değerleri hemen daima gerçek değerlerden daha azdır. Spektral formda, en üst noktalar maksimum hızı (sistolik tepe noktası: V_{maks}), en alt noktalar minimum hızı (diastol sonu: V_{min}) göstermektedir. Maksimum hız genellikle damarın merkezindeki akım hızını, minimum hız ise damar duvarına yakın hızı yansıtmaktadır, intrakraniyal damarlardaki kan akımı laminar akım olduğundan hemen daima V_{maks} ile Vortalama arasındaki ilişki sabittir. Bu nedenle TCD ölçümlerinde parametre olarak V_{maks} ve Vortalama değerlerinin her ikisi de kullanılmaktadır.

Transkraniyal doppler ile elde edilen mutlak kan akım hızları (cm/sn) ölçülen damardaki mutlak kan akımına (ml/dk) karşılık gelmemektedir. Damarın enine kesit yüzeyinin (cm^2), damarın beslediği beyin dokusunun miktarının, prob ile ölçülen damar arasındaki açının bilinmesi gerekmektedir.

Mutlak ve göreceli akım hızları dışında başka pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) gibi parametrelerde kullanılmaktadır. Bu indeksler, prob ile damar arasındaki açıdan etkilenmemektedir. $PI: (V_{maks} - V_{min}) / V_{ortalama}$, $RI: (V_{maks} - V_{min}) / V_{maks}$ şeklinde

hesaplanır. Damarların dinamiğindeki değişiklikler, kalp atım hızı, kan hacmi, kanın yoğunluğu ve damarların kasılıp genişleyebilirlikleri kan akımının formunu etkiledikleri için Pİ, damar direncini göstermekte tek başına yetersiz kalmaktadır (33).

Akustik Pencereleler

Kemik pencereler, TCD uygulaması sırasında ultrasonografik sinyallerin belli derinlikte alınabildiğı, kemik kalınlığının daha ince olduğı alanlardır. Başlıca üç kemik pencere bulunur:

Orbital pencere: Transorbital yaklaşımla iki taraflı oftalmik arter ve internal karotis arter sifonu incelenebilir.

Temporal kemik penceresi: Transtemporal yaklaşımla iki taraflı anterior, orta ve posterior serebral arterler incelenebilir.

Foramen magnum penceresi: Transforaminal veya suboksipital yaklaşımla intrakraniyal vertebral arterler ve basiller arter incelenir (31).

Transkraniyal Dopplerin Klinik Uygulamaları

İntrakraniyal arteriyel darlıklar: İntrakraniyal ateroskleroz strok ve geçici iskemik atakların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. TCD ile intrakraniyal internal karotid arter, orta serebral arterin proksimal segmenti, vertebral arter, baziler arter ve posterior serebral arterin proksimal segmentindeki darlık ya da oklüzyonlar saptanabilir (32).

Ekstrakraniyal internal karotid arter darlıkları: Karotid arter tıkanıklığında intrakraniyal hemodinamiklerde değişiklikler olabilir. Kollateral dolaşım serebral kan akımındaki azalmaları kompanse edebilir. TCD, kollateral dolaşım hakkında doğru ve güvenilir bilgi verebilmektedir (34).

Akut serebral infarkt değerlendirmesi: Serebral anjiyografi, inme başlangıcından sonraki altı saat içinde akut orta serebral arter infarktlerinin %76'sında akut oklüzyon gösterir. TCD, %90'ın üzerinde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler ile bu

anjiyografik oklüzyonları saptayabilir.

Sağ-sol şant: Patent foramen ovale yoluyla paradoksal embolizm genç hastalarda stroğun nedenidir. Veriler TCD ve transözafageal ekokardiyografi arasında tanı açısından yüksek korelasyon tespit etmiştir (35).

Mikroembolik sinyal saptanması: İskemik inmeler tüm serebrovasküler hastalıkların yaklaşık %80'ini oluşturmakta ve büyük çoğunluğu da emboli nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Mikroembolik sinyaller serebral dolaşımdan geçerken TCD ile saptanabilmektedir (34).

Vazospazmın incelenmesi: Birçok çalışmada, vazospazmın subaraknoid kanamaların bir komplikasyonu olduğu bildirilmiştir. Hafif ve orta şiddetteki vazospazmda, arteriyel daralma nedeniyle spazmın geliştiği segment boyunca kan akım hızının arttığı; ancak serebral perfüzyonun buna eşlik etmediği görülür. Vazospazmın tanısında ve takibinde en önemli araç TCD'dir .

Vazomotor reaktivite testi: Vazomotor reaktivite testi, karbondioksit solutularak ya da asetolozamid enjeksiyonu sonrası kan akım hızı değişiklikleri değerlendirilerek yapılır. Hastaya 2-3 dakika %5'lik karbondioksit solutulu ya da bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetolozamid enjeksiyonu yapılır. Normal bireylerin orta serebral arter kan akım hızlarında %50'lik bir artış olacaktır; %30'un altındaki artışlar patolojik olarak kabul edilir (31).

Beyin ölümü: TCD beyin ölümü tanısını doğrulamak için kullanılan oldukça güvenilir bir yöntemdir. Beyin ölümünün saptanmasında TCD'nin sensitivitesi %91.3, spesifitesi %100 bulunmuştur (35).

İntrakraniyal basınç görüntülemesi: Serebral dolaşım, kafatası ile çevrili kapalı bir ortamda gerçekleşmektedir. Bu ortam beyin dokusu, kan volümü ve beyin omurilik sıvısını içerir. Bu üç kompartmandan birinin, infarktlara bağlı ödem, intrakraniyal hematoma ya da tümörlerle veya kafa travması gibi nedenlerle artışı intrakraniyal basıncın yükselmesiyle sonuçlanabilir. TCD, intrakraniyal basıncın görüntülenmesi için güvenilir bir tetkiktir (31).

Vazonöronal ilişki: Santral sinir sisteminde herhangi bir işlev yürütülürken bölgesel

kan akım miktarının işlevin özelliklerine göre artmasına, vazonöronal ilişki denir (31). Vazonöronal ilişki mekanizmasına bakacak olursak; sinaptik aralıkta artan potasyum iyonu astrositler aracılığı ile sinaptik aralıktan alınmakta ve afinitesi daha yüksek olan endotel hücrelerine yönlendirilmektedir. Kalsiyuma bağımlı potasyum kanalları esas yolu oluşturmakta, endotel hücrelerinden salınan nitrikoksit radikallerinin etkileşimi sonucunda siklik AMP (Adenozin Mono Fosfat) ve siklik GMP (Guanozin Mono Fosfat) seviyelerindeki artış, kaslarda gevşemeyi ve arteriollerde dilatasyonu sağlamaktadır. Böylece bölgeye gelen kan akımı artmakta ve metabolik ihtiyaç karşılanmaktadır (6).

Esas olarak sinir hücresinin metabolik gereksiniminden kaynaklanan bu durum, günümüze kadar PET, SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi), fonksiyonel MRG gibi çeşitli teknikler ile ölçülmüştür (31). Bu teknikler ile bölgesel serebral kan akımı bir anlık ölçülmektedir. Ayrıca bu tekniklerin yapılması belli bir zaman gerektirmektedir ve bazıları için kontrast veya radyoaktif madde enjeksiyonu gerekir. TCD ile yapılan ölçümler ise doğrudan dokudaki perfüzyonu göstermemektedir ancak bir çok araştırmacı TCD ile ölçülen kan akım hızlarındaki değişimlerin bölgesel serebral kan akımı ile istatistiksel olarak belirgin korele olduğunu göstermiştir. Serebral kan akımı değişimlerini dolaylı da olsa doğru bir şekilde gösterebildiği için TCD vazonöronal ilişkiyi incelemek amacıyla kullanılabilir. Bu bağlamda özellikle görsel veya mental bir uyarıya ya da lokal serebral kan akımında değişikliğe neden olan herhangi bir uyarıya karşı serebral arterlerde meydana gelen kan akım hızı değişimlerini ve iki hemisfer arasındaki farklılıklarını TCD ile incelemek mümkündür (36).

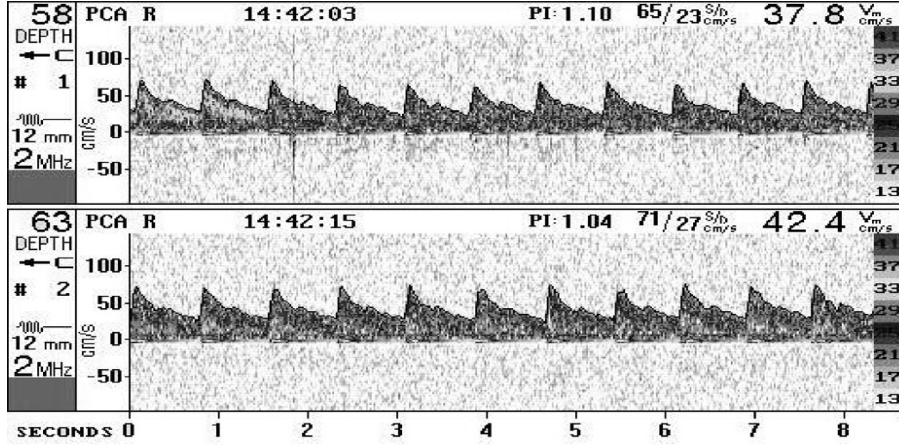
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, 01.05.2010-01.08.2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nöbet tutan ve kontrol grubu kendisi olan toplam 20 sağlık personeli alındı. Çalışmaya alınan kişiler 20-40 yaş arası sağlıklı, genç, erişkin erkeklerdi ve bilinen bir hastalıkları olmayıp ve yapılan fizik ve nörolojik muayeneleri de normaldi. Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Onayı alındı (Ek 1). Tüm katılımcılardan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” alındı (Ek 2).

Günde 10 sigaradan fazla sigara içen, 5 fincandan fazla kahve tüketen ve daha öncesine ait uyku bozukluğu, psikiyatrik veya ciddi bir hastalık öyküsü olan, görme ile ilgili problemleri olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcılara; nöbet tuttıkları gün (24 saatlik uykusuzluk sonrası) ve dinlenmiş olarak geldikleri mesai gününde TCD yapıldı. İşlem öncesi katılımcı 10 dakika sessiz bir odada istirahat ettikten sonra TCD ile vizüel reaktivite testi yapıldı. Test öncesi en az yarım saat süresince katılımcılar sigara veya kahve içmediler ve santral sinir sistemini etkileyebilecek her hangi bir ilaç kullanmadılar. Katılımcılara işlem öncesi tekrar kurallar hatırlatılarak sözlü onam alındı.

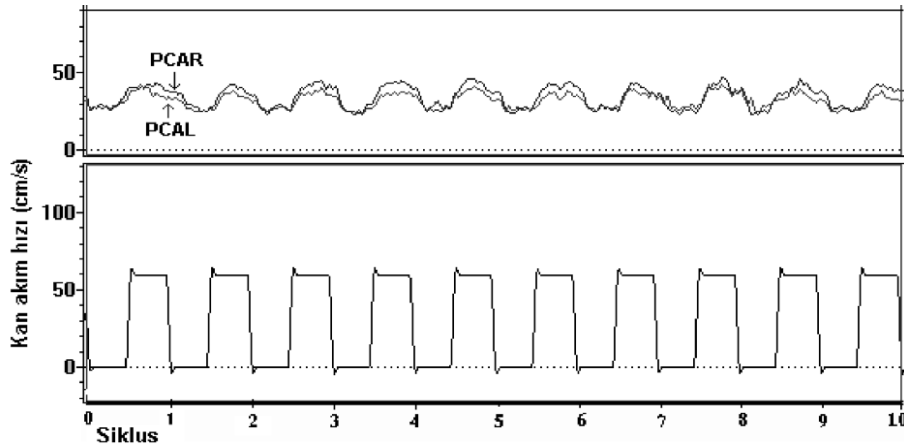
Katılımcılar yatar pozisyonda TCD (Multidop X4/CD8, DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen) ile incelendi. Yapılacak işlem için elastik kafa bandı ile 2 MHz'lik TCD problemleri iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi, temporal kemik üzerinden 60-70 milimetre derinlikte her iki posterior serebral arterin (PCA) ikinci parçası (P2) bulundu ve problemler sabitlendi. Bulunan damarların PCA olduğu gözler açıkken kapalı olduğu zamana göre kan akımlarının arttığı izlenmesi ile ispatlandı (Şekil 1).



PCAR: Sağ Posterior Serebral Arter.

Şekil 1. Posterior serebral arter hız sinyalleri P2 segmentinden kaydedilmiştir. Üstteki spectra (gözler kapalı) dinlenme, alttaki ise (gözler açık) uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Göz açıldığında kan akım hızlarında artış olduğu görülmektedir.

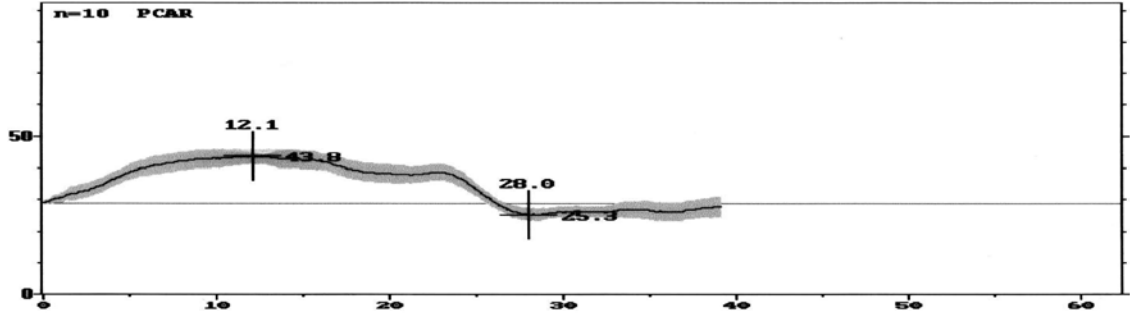
Katılımcılardan, gözler açık iken 20 saniye boyunca parmak takibi yapmaları ve peşinden 20 saniye süreyle gözlerini kapalı tutması istendi. Kişiler her işlem başlangıcı için bip sesine tepki vermesi için önceden eğitildi. Toplam 40 saniyelik her bir periyod 10 kez tekrarlandı ve bilgisayara kayıt edildi (Şekil 2).



PCAR: Sağ Posterior Serebral Arter; PCAL: Sol Posterior Serebral Arter.

Şekil 2. Her iki posterior serebral arterde 10 siklus boyunca eşzamanlı olarak ölçülen kan akım hızları. Her siklus 20 sn'lik dinlenme ve 20 sn'lik uyarı dönemine karşılık gelmektedir. Uyarı, düzenli olarak kan akım hızlarında artışa neden olmaktadır.

Reaktivite, literatürlerden elde ettiğimiz formül kullanılarak (6,37-39) göreceli olarak kan akım hızlarındaki değişimler olarak hesaplandı [Reaktivite: $100 \times (v_s - v_r) / v_r$]. V_s , en fazla kan akım hızına; V_r , en düşük kan akım hızına karşılık gelmektedir (Şekil 3).



PCAR: Sağ Posterior Serebral Arter.

Şekil 3. On siklus boyunca uygulanan vizüel reaktivite sırasında posterior serebralarterin P2 segmentinden elde edilen ortalama kan akım hızlarını göstermektedir. Vizüel reaktivitenin belirgin kan akım hızı artışına yol açtığı görülmektedir (ortalama ± 2 standart sapma).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi, SPSS 11.5 programı (Lisans no:AXA507C775506FAN3) kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ölçümlerde her ne kadar grup içi dağılım homojen gibi görünse de ortalamaların standart sapmaları geniş olduğundan non-parametrik testlerin kullanılması uygun bulundu ve tekrarlanan ölçümler için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.01'den küçük olma şartı arandı.

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 20 katılımcı dahil edildi. Katılımcılar sağlıklı, erişkin erkeklerden oluşmakta idi ve yaş ortalamaları 31.3 ± 4.7 yıl (23-40 yaş aralığı) olarak hesaplandı.

İstirahat sonrası elde edilen PCA P2 kan akım hızı değerleri ile uyku deprivasyonu sonrası elde edilen ortalama PCA P2 kan akım hızı değerleri karşılaştırıldığında, istirahat sonrası elde edilen sağ taraftaki PCA P2 kan akım hızı değerleri, uyku deprivasyonu sonrası elde edilen değerlere göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Sol tarafta ise istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen ortalama PCA P2 kan akım hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p: 0.22$).

İstirahat sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sağ tarafta 22.6 ± 6.5 bulundu. Vizüel reaktivite sonrası bu değerler 37.7 ± 9.5 bulundu (Tablo 1). Her iki grup karşılaştırıldığında vizüel reaktivite sonrası akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü ($p < 0.001$).

İstirahat sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sol tarafta 25.9 ± 8.3 bulundu. Vizüel reaktivite sonrası bu değerler 40.3 ± 9.8 bulundu (Tablo 1). Her iki grup karşılaştırıldığında vizüel reaktivite sonrası akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü ($p < 0.001$).

Uyku deprivasyonu sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sağ tarafta 28.4 ± 7.3 bulundu. Vizüel reaktivite sonrası bu değerler 37 ± 10.4 bulundu (Tablo 1). Her iki grup karşılaştırıldığında vizüel reaktivite sonrası akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü ($p < 0.001$).

Uyku deprivasyonu sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sol tarafta 29.5 ± 8 bulundu. Vizüel reaktivite sonrası bu değerler 39.9 ± 10.6 bulundu (Tablo 1). Her iki grup karşılaştırıldığında vizüel reaktivite sonrası akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü ($p < 0.001$).

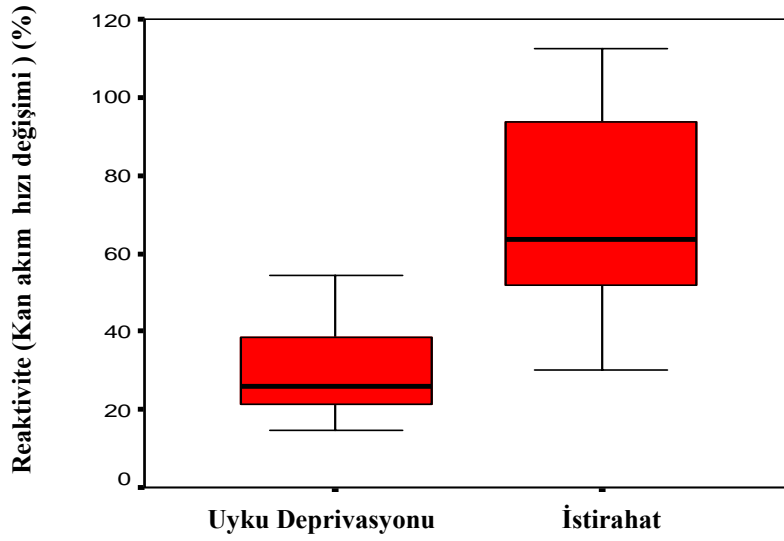
Tablo 1. Uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası ortalama akım hızı değerleri

Kan Akım Hızı Değerleri	Ortalama	Standart Sapma	p
Uyku deprivasyonu sağ VR	28.4	7.32	<0.001
Uyku deprivasyonu sağ VS	37.0	10.4	
Uyku deprivasyonu sol VR	29.5	8.07	<0.001
Uyku deprivasyonu sol VS	39.9	10.6	
İstirahat sağ VR	22.6	6.5	<0.001
İstirahat sağ VS	37.7	9.5	
İstirahat sol VR	25.9	8.3	<0.001
İstirahat sol VS	40.3	9.8	

VR: En düşük kan akım hızı; **VS:** En fazla kan akım hızı.
Wilcoxon Signed Ranks Test.

Sağ PCA P2 segmentinden elde edilen reaktivite değerlerinin ortalaması istirahat sonrası 69.9 ± 25.1 bulundu. Uyku deprivasyonu sonrası ise 29.9 ± 11 olarak bulundu (Tablo 2).

Sağ PCA P2 segmentinden istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen vizüel reaktivite değerleri karşılaştırıldığı zaman, uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite değerlerinin, istirahat sonrası vizüel reaktivite değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Şekil 4).



Şekil 4. Uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası sağ posterior serebral arter P2 segmentinden elde edilen kan akım hızı değişimleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

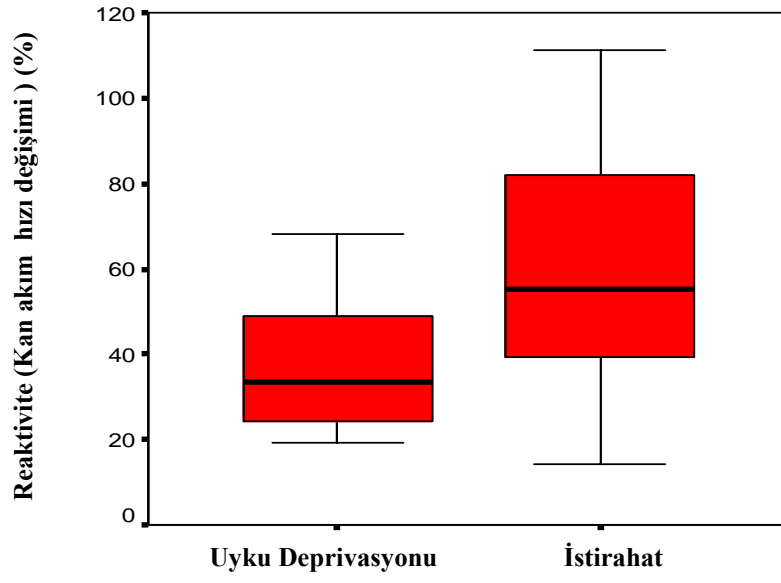
Sol PCA P2 segmentinden elde edilen reaktivite değerlerinin ortalaması istirahat sonrası 61.8 ± 26.4 bulundu. Uyku deprivasyonu sonrası ise 36.5 ± 14.7 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası ortalama vizüel reaktivite değerleri

Vizüel Reaktivite Değerleri	Ortalama	Stantart Sapma	P
İstirahat sağ reaktivite	69.9	25.1	<0.001
Uyku deprivasyonu sağ reaktivite	29.9	11.0	
İstirahat sol reaktivite	61.8	26.4	<0.01
Uyku deprivasyonu sol reaktivite	36.5	14.7	

Wilcoxon Signed Ranks Test.

Sol PCA P2 segmentinden istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen vizüel reaktivite değerleri karşılaştırıldığı zaman, uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite değerlerinin, istirahat sonrası vizüel reaktivite değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p: 0.006) (Şekil 5).



Şekil 5. Uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası sol posterior serebral arter P2 segmentinden elde edilen kan akım hızı değışimleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

TARTIŞMA

İnsan beyni fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü sağlamak için sürekli oksijen desteğine ihtiyaç duyar. Beyin dokularında depolanan oksijenin yerel miktarı metabolik ihtiyaçlara göre daha azdır. Bu yüzden yeterli oksijenizasyon seviyelerinin sağlanması için vasonöronal ilişki gibi özellikli bir mekanizma gereklidir. Bu temel olarak küçük prekapiller beyin arterlerinin serebrovasküler rezistansının kontrolü ile sağlanır. Vasonöronal ilişki uygun nöronal stimülasyon sırasında serebral kan akım hızı (CBFV) değişikliklerini yansıtmaktadır. Nöronal disfonksiyon CBFV anormallikleri ile birliktedir.

Reaktivite ölçümünde en sık kullanılanı ise vizüel reaktivitedir ve bu sayede oksipital korteksin aktivasyonu sonucu artan metabolik ihtiyaca cevaben oluşan arterioller vazodilatasyona bağlı kan akım artışı posterior serebral arterden ölçülen kan akım hızı değişimleri ile gösterilebilir. Normal ve çeşitli patolojik durumlarda vizüel reaktiviteye karşı gelişen kan akım değişikliklerini değerlendirmek amacı ile TCD kullanılmaktadır (6).

Esas olarak sinir hücresinin metabolik gereksiniminden kaynaklanan bu durum, günümüze kadar PET, SPECT ve fonksiyonel MRG gibi çeşitli teknikler ile ölçülmüştür (31). Bu teknikler ile bölgesel serebral kan akımı bir anlık ölçülmektedir, ayrıca bu tekniklerin yapılması belli bir zaman gerektirmektedir. Transkraniyal doppler ile yapılan ölçümler ise doğrudan dokudaki perfüzyonu göstermemektedir ancak bir çok araştırmacı TCD ile ölçülen kan akım hızlarındaki değişimlerin bölgesel serebral kan akımı ile istatistiksel olarak belirgin korele olduğunu göstermiştir (36). Otoregülatuar vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon küçük kortikal damarlarla sınırlı olduğu düşünüldüğünde, kan akım hızlarındaki değişim ile kan akımı değişimi lineer ilişki göstermektedir. Böyle bir durumda, bazal serebral arterlerin çaplarındaki ufak değişimler ihmal edilebilir düzeydedir ve bundan dolayı, TCD ile elde

edilen göreceli kan akım hızı değişiklikleri göreceli kan akım değişikliklerine karşılık gelmektedir (6). Serebral kan akımı değişimlerini dolaylı da olsa doğru bir şekilde gösterebildiği için TCD vazonöronal ilişkiyi incelemek amacıyla kullanılabilir. Bu bağlamda özellikle görsel veya mental bir uyarıya ya da lokal serebral kan akımında değişikliğe neden olan herhangi bir uyarıya karşı serebral arterlerde meydana gelen kan akım hızı değişimlerini ve iki hemisfer arasındaki farklılıklarını TCD ile incelemek mümkündür (36).

Uyku deprivasyonu gibi patolojik durumlar, serebral metabolizma ve kan akımında, özellikle yüksek kognitif fonksiyonlar ile bağlantılı alanlarda daha fazla olmak üzere, global bir azalmaya neden olur. Dikkat, uyanıklık, kompleks kognitif fonksiyonlar ile bağlantılı olan bu alanlardaki metabolizma ve kan akımındaki azalma, yüksek kognitif fonksiyonlarda da düşüşe neden olmaktadır (29). Yetmiş iki saatlik uyku deprivasyonu sonrasında beyindeki metabolizma oranının ortalama %6-8 oranında düştüğü gösterilmiş ve her yirmi dört saatlik uykusuzluk için kognitif fonksiyonların yaklaşık %25 oranında düştüğü saptanmıştır (1,26).

Tüm bu veriler doğrultusunda, uzamış uyku deprivasyonu sonrasında serebral kan akımında oluşacak olan değişiklikleri, TCD ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu değerlendirme PET, SPECT ve fonksiyonel MRG gibi çeşitli teknikler ile yapılabilse de, TCD hastaya kontrast madde ve radyasyon verilmesine gerek olmadan serebral kan akımını değerlendiren zararsız ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Diğer yöntemlere göre daha ucuzdur ve onlarla karşılaştırılabilir doğrulukta sonuçlar verir. Ayrıca noninvazif bir tanı yöntemi olması en önemli avantajlarından biridir (30,32,40).

Çalışmamıza toplam 20 katılımcı dahil edildi. Katılımcılar sağlıklı, erişkin erkeklerden oluşmakta idi ve yaş ortalamaları 31.3 ± 4.7 yıl (23-40 yaş aralığı) olarak hesaplandı. Bu yaş ortalaması daha önce sağlıklı katılımcılarla yapılmış çalışmalara göre daha genç bir grup oluşturmaktaydı (41-43). Yaşın ilerlemesiyle birlikte ortalama serebral kan akım hızının ve reaktivitenin düştüğü bilinmektedir (37). Bu nedenle çalışmamıza 40 yaş üstü katılımcıları dahil etmedik.

Daha önce yapılmış çalışmalarda (6,41-43), cinsiyetler arası fark değerlendirilmemiş ve heterojen gruplar alınmış olsa da, Levin ve ark. (44) tarafından yapılmış fonksiyonel MRG çalışmasında, primer vizüel stimülasyona serebral korteks cevabında cinsiyetler arası farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Çalışmamız, diğer çalışmalardan farklı olarak sadece erkek cinsiyetinin alınmış olması nedeniyle katılımcı grubu açısından homojendir. Bu durum çalışmamızın üstünlüklerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası vizüel reaktiviteye karşı posterior serebral

arterlerde görülen kan akım hızındaki değişiklikler ve ilişkili oksipital korteks bölgesinde ortaya çıkan perfüzyon değişikliklerini doğrulama çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde; istirahat sonrası PCA P2 segmentinden elde edilen kan akım hızı değerleri ile uyku deprivasyonu sonrası elde edilen ortalama PCA P2 kan akım hızı değerleri karşılaştırıldığında, sağ tarafta istirahat sonrası elde edilen PCA P2 kan akım hızı değerleri, uyku deprivasyonu sonrası elde edilen değerlere göre anlamlı derecede yüksekti. Sol tarafta ise istirahat sonrası ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen ortalama PCA P2 kan akım hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.

Uzuner ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada, sağ-sol taraflar arasında anlamlı farklılık olmaksızın kan akım hızlarında %35 artış ve oksipital bölgede %25 perfüzyon artışı sağlanmıştır. Ayrıca Rey ve ark.'nın (42) ve Wiedensohler ve ark.'nın (43) yaptığı çalışmalarda da sağ ve sol tarafların kan akım hızları arasında anlamlı fark saptanmaz iken, çalışmamızda sağ tarafta uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası elde edilen kan akım hızları arasında anlamlı fark saptandı. Bu durum daha önce yapılmış çalışmalarla açıklanabilir. Drummond ve ark.'nın (45,46) yaptığı çalışmalara göre, uzamış uyku deprivasyonu sonucunda beyin kan akımı ve metabolik aktivitesinde genel bir azalma olması nedeniyle beyinin, kognitif fonksiyonları iyileştirmek ve bu durumu kompanse etmek için, prefrontal ve parietal korteks gibi komşu beyin bölgelerini kullandığı ve kognitif performansın kabul edilebilir seviyede tutulduğu bu kompensasyon mekanizmasında sağ serebral hemisferde belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile tutarlı bir biçimde, Pallesen ve ark. (47) yaptığı çalışmada, sağ hemisfer tarafından kontrol edilen kognitif fonksiyonların, sol hemisfer tarafından kontrol edilen fonksiyonlara göre uyku deprivasyonundan daha fazla etkilendiğini göstermiştir.

Tüm bu kanıtlar, sağ serebral hemisfer tarafından yürütülen kognitif ve dikkat ile ilgili fonksiyonların uyku deprivasyonundan daha fazla etkilendiğini gösterebilir. Çalışmamızda da, sağ serebral hemisferde uyku deprivasyonu sonrası kan akım hızı değerleri, istirahat sonrası elde edilen değerlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Transkaraniyal doppler ile yapılmış daha önceki çalışmalarda, vizüel reaktivite ile her iki PCA'da kan akım hızındaki artışlar değerlendirilmiştir (6,37,41-43). Asil ve Uzuner'in (37) yaptığı çalışmada, vasküler demans ve Alzheimer tipi demans olguları, sağlıklı kontrol grubu ile değerlendirilmiş ve tüm bu gruplarda vizüel reaktivite sonrasında her iki PCA'da kan akım hızında artış saptanmıştır. Uzuner ve ark.'nın (6), sağlıklı katılımcılar ile yaptığı çalışmada da benzer olarak, vizüel reaktivite sonrası her iki PCA'da kan akım hızında artış saptanmıştır.

Ayrıca Rey ve ark. (42), Lisak ve ark. (41) ve Wiedensohler ve ark. (43) da yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bizim sonuçlarımızda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, istirahat sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sağ tarafta 22.6 ± 6.5 , vizüel reaktivite sonrası bu değerler 37.7 ± 9.5 bulundu. İstirahat sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sol tarafta 25.9 ± 8.3 , vizüel reaktivite sonrası bu değerler 40.3 ± 9.8 bulundu. Uyku deprivasyonu sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sağ tarafta 28.4 ± 7.3 , vizüel reaktivite sonrası bu değerler 37 ± 10.4 bulundu. Uyku deprivasyonu sonrası PCA P2 segmentinden elde değerlerin ortalaması sol tarafta 29.5 ± 8 , vizüel reaktivite sonrası bu değerler 39.9 ± 10.6 bulundu. Tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında vizüel reaktivite sonrası akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü.

Uyku deprivasyonunun, serebral metabolizma ve kan akımı üzerine olan etkileri birçok araştırmacı tarafından farklı yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Thomas ve ark. (48) tarafından PET ile yapılan nörogörüntüleme çalışmasında, 24 saatlik uyku deprivasyonunun, tüm beyinde glukozun serebral metabolik oranında, yaklaşık %8 düşüşe neden olduğu bulunmuştur. Braun ve ark.'nın (49) PET ile uyku dönemleri ve uyku deprivasyonunda serebral kan akımını değerlendirdikleri çalışmalarında, uyku deprivasyonu sonrasında oksipital, temporal ve vizüel kortekste serebral kan akımında düşüş saptamışlardır. PET ile yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, Tomasi ve ark.'nın (4), fonksiyonel MRG kullanarak sağlıklı katılımcılar ile yaptıkları çalışmada, uyku deprivasyonu sonrasında istirahat sonrasına göre, talamik aktivasyonun daha yüksek, parietal ve oksipital kortekste aktivasyonun ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Chee ve Choo'nun (50), 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrasında yaptıkları fonksiyonel MRG çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Lim ve ark.'nın (51) çalışmaları sonucunda ise uyku deprivasyonunun, parietal ve frontal korteks ile ventral vizüel korteks arasındaki bağlantıyı azalttığı ve bu durumda vizüel dikkatte eksikliğe neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Lee ve ark.'nın (52) ve Jackson ve ark.'nın (5), 38 ve 27 saatlik uyku deprivasyonu sonrasında sağlıklı gönüllülerde yaptıkları EEG değerlendirmeleri sonucunda, P300 latansında anlamlı uzama ve P300 amplitüdünde düşme saptamışlardır ve aynı zamanda uyku deprivasyonunun reaksiyon süresini uzattığı ve ihmal hatalarını arttırdığı bulunmuş, sonuç olarak uyku deprivasyonunun vizüel uyarana dikkatte genel bir düşüşe neden olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, Kendall ve ark.'da (1), uyku deprivasyonunun uyanıklık ve vizüel uyarana dikkatte düşüş ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda uyku deprivasyonu sonrasında sağ ve sol taraflarda vizüel reaktivitede anlamlı düşüş saptandı. Uyku

deprivasyonu sonrası ve istirahat sonrası reaktivite değerleri incelendiğinde; sağ PCA P2 segmentinden elde edilen reaktivite değerlerinin ortalaması istirahat sonrası 69.9 ± 25.1 , uyku deprivasyonu sonrası ise 29.9 ± 11 olarak bulundu. Sol PCA P2 segmentinden elde edilen reaktivite değerlerinin ortalaması istirahat sonrası 61.8 ± 26.4 , uyku deprivasyonu sonrası ise 36.5 ± 14.7 olarak bulundu. Sağ ve sol PCA P2 segmentinden istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen vizüel reaktivite değerleri karşılaştırıldığı zaman, uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite değerlerinin, istirahat sonrası vizüel reaktivite değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Sonuç olarak bu çalışma, uyku deprivasyonunun serebral reaktivite üzerine etkilerini TCD ile değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma sonucunda; PET, fonksiyonel MRG ve EEG gibi farklı yöntemlerle yapılmış bir çok çalışma ile benzer sonuçlar elde edildi. Bu nedenle kolay uygulanabilir ve noninvazif bir teknik olan TCD'nin uyku deprivasyonunun etkilerini incelemek için uygun bir yöntem olduğunu düşünüyöruz.

Ayrıca bu çalışma, TCD'nin bazal serebral arterlerin kan akım hızını ölçmek için iyi bir metod olduğunu göstermiştir. TCD, yüksek temporal rezolüsyonu ile beyinde PCA tarafından sulanan alanlardaki aktivite değişikliklerini, indirekt ve zararsız olarak istenen sıklıkta ölçebilir. Tüm bu özellikler, TDC'nin bazal serebral arterlerdeki kan akım hızını değerlendirmek için uygun bir metod olduğunu gösterir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nöbet tutan ve kontrol grubu kendisi olan toplam 20 sağlık personelinde yapılan bu çalışmada, 24 saatlik uyku deprivasyonu ve istirahat sonrasında TCD yapılarak, PCA'nın vizüel uyarıya verdiği kan akım hızı cevabının değişimi ve uyku deprivasyonunun vizüel reaktivite üzerindeki etkisi incelendi. Bazal serebral damarlardaki kan akımını değerlendirmek ve vizüel reaktiviteyi ölçmek için kolay uygulanabilen ve noninvaziv bir yöntem olan TCD kullanıldı. Bu çalışmada;

1- Sağ PCA'dan istirahat sonrası elde edilen kan akım hızı değerleri, uyku deprivasyonu sonrası elde edilen değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, sol tarafta istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen ortalama kan akım hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

2- Sağ serebral hemisferin uyku deprivasyonundan sol hemisfere göre daha fazla etkilendiği saptandı.

3- Sağ ve sol PCA'dan istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen ortalama kan akım hızları değerlendirildiğinde, hem istirahat hem de uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite ile akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü.

4- Sağ PCA'dan istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen vizüel reaktivite değerleri karşılaştırıldığı zaman, uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite değerlerinin, istirahat sonrası vizüel reaktivite değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

5- Sol PCA'dan istirahat ve uyku deprivasyonu sonrası elde edilen vizüel reaktivite değerleri karşılaştırıldığı zaman, uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite değerlerinin, istirahat sonrası vizüel reaktivite değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

6- Çalışma sonucunda; PET, fonksiyonel MRG ve EEG gibi farklı yöntemlerle yapılmış birçok çalışma ile benzer sonuçlar elde edildi.

ÖZET

Uyku deprivasyonunun en sık sebepleri modern yaşam koşulları ve iş ile ilgili faktörlerdir. Bundan dolayı bu durum çok sayıda insanı etkiler. Yetersiz uyku ile kişilerde dikkat azalması ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülür. Tüm bu nedenlerle bu çalışmada, uyku deprivasyonunun vizüel reaktivite üzerine olan etkisinin ve vizüel uyarı sonrasında her iki arka serebral arterde meydana gelen kan akım hızı değişimlerinin transkraniyal doppler ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde nöbet tutan ve kontrol grubu kendisi olan toplam 20 sağlık personeli alındı. Çalışmaya alınan kişiler 20-40 yaş arası sağlıklı, genç, erişkin erkeklerdi.

Katılımcılara, yirmidört saatlik uykusuzluk sonrası ve dinlenmiş olarak geldikleri mesai gününde transkraniyal doppler ile vizüel reaktivite testi yapıldı. Her iki arka serebral arter aynı anda monitorize edildi. Vizüel reaktivitedeki maksimum değerler ile, istirahat sonrası minimum değerler kaydedildi. Reaktiviteler hesaplandı. Daha sonra uyku deprivasyonu ve istirahat sonrası elde edilen vizüel reaktivite değişimleri kıyaslandı.

Yapılan değerlendirmeler sonrası, sağ serebral hemisferin sol hemisfere göre uyku deprivasyonundan daha fazla etkilendiği saptandı. Sağ arka serebral arterden istirahat sonrası elde edilen kan akım hızı değerleri, uyku deprivasyonu sonrası elde edilen değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Hem istirahat hem de uyku deprivasyonunda vizüel reaktivite ile akım hızlarının anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0.001$). Uyku deprivasyonu sonrası vizüel reaktivite değerlerinin, istirahat sonrası vizüel reaktivite değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0.001$)

Sonuç olarak, çalışmamız kolay uygulanabilir ve noninvazif bir teknik olan

transkraniyal dopplerin uyku deprivasyonunun etkilerini incelemek ve bazal serebral arterlerin kan akım hızını ölçmek için iyi bir metod olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Uyku deprivasyonu, Transkraniyal doppler, Vazonöronal ilişki.

EVALUATING THE EFFECT OF SLEEP DEPRIVATION ON VISUAL REACTIVITY BY TCD

SUMMARY

The most common causes of sleep deprivation are related to lifestyle and occupational factors which affects a considerable number of people. Without adequate sleep, humans show reduced alertness and impairments in cognitive functions. Therefore, we aimed to evaluate the effect of sleep deprivation on visual reactivity and blood flow velocity changes after visual stimuli on both posterior cerebral arteries with transcranial doppler ultrasonography.

In this study, 20 healthcare personals who were in duty in Trakya University Medical Hospital were included and besides, they were participated as a control group either. Participants were 20-40 aged, healthy, young men.

Visual reactivity test was applied to participants by transcranial doppler ultrasonography after 24 hours deprivation and on rested days after sleeping within the working hours. Both posterior cerebral arteries were monitorized at the same time. The maximum values on visual reactivity and minimum values on resting were recorded. Reactivity was calculated. Subsequently, acquired visual reactivity changes after sleep deprivation and resting were compared.

Following assessments, it was found that right cerebral hemisphere was more adversely affected from sleep deprivation than left serebral hemisphere. Blood flow velocity values obtained from right posterior cerebral artery following resting were found to be significantly higher than the values obtained following sleep deprivation ($p<0.001$). Both

following resting and sleep deprivation, blood flow velocities following visual reactivity was found to be increased significantly ($p < 0.001$). Visual reactivity values following sleep deprivation were found to be significantly lower than the visual reactivity values following resting ($p < 0.001$).

In conclusion, our study showed that transcranial doppler is a very good method which is easily applicable and noninvasive for evaluation the effects of sleep deprivation and measuring the blood flow velocities of the basal cerebral arteries.

Key words: Sleep deprivation, Transcranial doppler, Vasoneuronal coupling.

KAYNAKLAR

1. Kendall AP, Kautz MA, Russo MB, Killgore WD. Effects of sleep deprivation on lateral visual attention. *Int J Neurosci* 2006;116(10):1125-38.
2. Dang-Vu TT, Desseilles M, Petit D, Mazza S, Montplaisir J, Maquet P. Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Med* 2007;8(4):349-72.
3. Aydın H, Yetkin S. Uyku: Yapısı ve işlevi. Karakaş S, İrkeç C, İşeri E, Karakaş H.M, Yüksel N, Arıkan O ve ark (Editörler). *Kognitif Nörobilimler*. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. s.281-300.
4. Tomasi D, Wang RL, Telang F, Boronikolas V, Jayne MC, Wang GJ et al. Impairment of attentional networks after 1 night of sleep deprivation. *Cereb Cortex* 2009;19(1):233-40.
5. Jackson ML, Croft RJ, Owens K, Pierce RJ, Kennedy GA, Crewther D et al. The effect of acute sleep deprivation on visual evoked potentials in professional drivers. *Sleep* 2008;31(9):1261-9.
6. Uzuner G, Çınar N, Uzuner N. The blood flow velocity changes to simple and complex visual stimulation at posterior cerebral arteries. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases* 2009;2:43-6.
7. Ropper AH, Brown RH. Uyku ve Anomalileri (çeviri: Gözükırmızı E, Benbir G). Emre M. (Editör). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2006. s.333-8.
8. Aksoy S. Uykusuzluk tanı ve tedavi yaklaşımları. İstanbul: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi,1998:3-5.
9. Öztürk L. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferal immün sistem üzerine etkileri (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 1997.
10. Karadağ M, Ursavaş A. Sleep Study in the Turkey. *Akciğer Arşivi* 2007;8:62-4.

11. Aydın H. Uyku ve bozuklukları. 2. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın; 2008, s.1-24.
12. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008;1(1):5-10.
13. Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. Neuroreport 2001;12(18):A111-24.
14. Chokroverty S. Overview of sleep and sleep disorders. Indian J Med Res 2010;131:126-40.
15. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject. Los Angeles:UCLA Brain information Service, Brain Research Institute; 1968.
16. Bora Hİ, Bican A. The physiology of sleep. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3(23):1-6.
17. Moruzzi G, Magoun H. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949;1:455-73.
18. Rosenwasser AM. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. Brain Res Rev 2009;61(2):281-306.
19. Pace-Schott EF, Hobson JA. . The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci 2002;3(8):591-605.
20. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. J Biol Rhythms 2006;21(6):482-93.
21. Ertuğrul A, Rezaki M. The neurobiology of sleep and its influence on memory. Türk Psikiyatri Derg 2004;15:300-8.
22. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 2000;9:207-31.
23. Buchsbaum MS, Hazlett EA, Wu J, Bunney WE. Positron emission tomography with deoxyglucose-F18 imaging of sleep. Neuropsychopharmacology 2001;25(5):50-6.
24. Smith CT, Nixon MR, Nader RS. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. Learn Mem 2004;11(6):714-9.
25. Kushida CA. Sleep deprivation. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 2005. p:31-43.
26. Orzeł-Gryglewska J. Consequences of sleep deprivation. Int J Occup Med Environ Health 2010;23(1):95-114.
27. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. J Clin Sleep Med 2007;3:519-28.

28. Ratcliff R, Van Dongen HP. Sleep deprivation affects multiple distinct cognitive processes. *Psychon Bull Rev* 2009;16(4):742-51.
29. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2009;29:320-39.
30. Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull* 2000;56:378-88.
31. Asil T. Transkraniyal Doppler ve Klinik Kullanımı. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2002; 19(3-4):171-6.
32. Asil T. İnme Tanısı ve Prognozun Belirlenmesinde Transkraniyal Doppler Kullanımı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2007;53:4-6.
33. Uzuner N. İntrakraniyal aterosklerozisde ultrasonografi. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004; 2(2):62-3.
34. Uzuner N. Transkraniyal Doppler. 5.Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi Konuşma Özetleri Kitabı s.8-10, Antalya, 2010.
35. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E et al. Assessment transcranial doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(9):1468-81.
36. Asil T. Transkraniyal doppler ile hemodinamik değerlendirme. 5.Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi Konuşma Özetleri Kitabı s.10, Antalya, 2010.
37. Asil T, Uzuner N. Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease: a functional transcranial Doppler ultrasonographic study *J Ultrasound Med* 2005;24(8):1065-70.
38. Uzuner N, Ozkan S, Gücüyener D, Ozdemir G. Cerebral blood flow velocity changes to visual stimuli in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(3):217-21.
39. Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke* 1996;27(12):2256-61.
40. Diehl RR. Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound* 2002; 16(1-2):31-6.
41. Lisak M, Trkanjec Z, Mikula I, Demarin V. Mean blood flow velocities in posterior cerebral arteries during visual stimulation. *Mt Sinai J Med* 2005;72(5):346-50.
42. Rey B, Naranjo V, Parkhutik V, Tembl J, Alcañiz M. A new visually evoked cerebral blood flow response analysis using a low-frequency estimation. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(3):383-91.
43. Wiedensohler R, Kuchta J, Aschoff A, Harders A, Klug N. Visually evoked changes of blood flow velocity and pulsatility index in the posterior cerebral arteries: a transcranial Doppler study. *Zentralbl Neurochir* 2004;65(1):13-7.

44. Levin JM, Ross MH, Mendelson JH, Mello NK, Cohen BM, Renshaw PF. Sex differences in blood-oxygenation-level-dependent functional MRI with primary visual stimulation. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):434-6.
45. Drummond SP, Brown GG. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5):68-73.
46. Drummond SP, Gillin JC, Brown GG. Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. *J Sleep Res* 2001;10(2):85-92.
47. Pallesen S, Johnsen BH, Hansen A, Eid J, Thayer JF, Olsen T et al. Sleep deprivation and hemispheric asymmetry for facial recognition reaction time and accuracy. *Percept Mot Skills* 2004;98(3 Pt 2):1305-14.
48. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* 2000;9(4):335-52.
49. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* 1997;120 (Pt 7):1173-97.
50. Chee MW, Choo WC. Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation. *J Neurosci* 2004;24(19):4560-7.
51. Lim J, Tan JC, Parimal S, Dinges DF, Chee MW. Sleep deprivation impairs object-selective attention: a view from the ventral visual cortex. *PLoS One* 2010;5(2):e9087.
52. Lee HJ, Kim L, Suh KY. Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57(5):490-6.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 / 112
	PROTOKOL ADI	Uyku Deprivasyonunun Vizüel Reaktivite Üzerine Olan Etkisinin TCD ile Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Talip ASİL
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	TÜTF Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslar arası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.05.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	13.05.2009		<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10 / 07	Tarih: 28.05.2009
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Talip ASİL'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Nevroz ÜNLÜ'nün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve TÜBAP onay yazısının kurulumuza gönderilmesinden sonra araştırmanın başlatılmasına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI

Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	izinli
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	katılmadı

* Araştırma ile ilişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Marat DİKMENSİZLİ
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “uyku deprivasyonunun vizüel reaktivite üzerine olan etkisinin TCD(Transkraniyal doppler) ile değerlendirilmesi”dir.

Bu araştırmanın amacı, uykusuzluk sonrası arka serebral arterin görsel uyarıya verdiği kan akım hızı cevabının nasıl değiştiğini Transkraniyal Doppler (TCD) ile incelemektir.Bu araştırmada sizin beyin kan akımınız bir probe kullanılarak ölçülecektir.Bu tetkik yaklaşık on dakika içinde tamamlanacak olup,sizin için en ufak bir risk oluşturmayan,girişimsel olmayan bir tetkiktir.Bu araştırmaya 20 sağlıklı gönüllü alınması planlanmıştır.

Bu araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.Çalışmada herhangi bir ilaç kullanımı söz konusu değildir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr.Nevroz Ünlü ve Doç.Dr.Talip Asil tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 532 202 88 96 no.lu telefondan Dr.Nevroz Ünlü’ye başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: