

GİRİŞ

İnsanlar yaşamlarının yaklaşık üçte birini uykuda geçirirler. Buna rağmen uyku hakkında bildiklerimiz oldukça azdır. Uyku gece boyunca 4-5 döngü halinde gerçekleşir. Uyku döngüleri ortalama 90-100 dakika sürer(1). Günlük uyku ihtiyacı memeliler arasında çok değişiklik gösterir. Etoburlarda uyku süresi en fazladır, her şeyi yiyenlerde daha düşüktür, en düşük ise otoburlardadır(2). İnsanlarda toplam uyku süresinin 7- 8 saat olması gerektiği kabul edilmektedir. Gecede 7 saatten az uyuyanların sayısının yıllar içinde gittikçe arttığı gösterilmiştir(2). Gecede 6-7 saatten az uyumanın artmış obezite, tip 2 diyabet ve kronik metabolik hastalıkların insidansında artmaya neden olduğu gösterilmiştir(2).

Uyku süresince vücutta fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlar özellikle kardiyovasküler, endokrin, renal, sempatik sinir sistemi ve kas tonusunda olur. Vücut sıcaklığında değişim gibi etkiler ortaya çıkar.

Uyku uyanıklık döngüsü sirkadyan ritm tarafından oluşturulur. Sirkadyan ritm uykuyu sağlayan Process S ve uyanıklığı sürdürmemizi tetikleyen Process C tarafından koordine edilmektedir.(3)

Uyku yoksunluğunun(sleep deprivation, SD)

endotel disfonksiyonuna neden olduğu, ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve diyabet gibi risk faktörlerini artırarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(4).

Cerrahi hastalar sıklıkla ameliyat öncesi ve sonrası uyku bozukluklarından şikayet ederler ve bunun nedeni esas olarak anksiyete, depresyon, stres ve opioidlerin kullanılmasıdır(5). Perioperatif uyku bozukluğu da cerrahi sonrası kalıcı ağrı için bir risk faktörüdür(6). Wright ve arkadaşları cerrahi öncesi uyku verimliliğini incelemiş ve ameliyattan önceki gece zayıf uykusu olan hastaların ameliyattan 1 hafta sonra daha fazla ağrı bildirdiklerini bulmuşlardır(7). Bu çalışmadaki hastaların çoğu (% 89.3) cerrahi bölgede ağrı yaşamış, Görsel Analog Skala (VAS) ağrı skorunun “4” veya “5” (aralık: 0-10) olduğunu bildirmiş, ağrının en az 3 gün devam ettiğini belirtmiştir ve bu ağrıya genellikle aşırı derecede düşük uyku kalitesi eşlik ettiğini bildirmiştir (8). Bu ve diğer çalışmalar bu nedenle ameliyat öncesi ve sonrası uyku bozukluğunun ameliyat sonrası ağrıyı etkilediğini göstermektedir.

Memelilerde, uyku iki aşamadan oluşur, hızlı göz hareketinin olduğu REM uykusu ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM uykusu. SD, uyku bozukluklarından biridir.

Uyku çalışmaları 2 şekilde yapılır: 1) Belirli

deney gruplarına uygun düzeneklere yerleştirilir, daha sonra tekrar normal kafeslerine geri konulur. Ratlar pellet yem ve su ile ad libitum beslenmeleri sağlanır. Beslenmede herhangi bir sınırlandırma getirilmez. Deneye alışma dönemi tamamlandıktan sonra 5. günü takip eden ilk gün saat 16.00 da bütün hayvanlar kendi deney düzeneklerine konulur. Tank 15 cm yüksekliğine kadar su ile doldurulur. Platformların 4 tanesi boş kalacak şekilde ratlar düzeneğe yerleştirilir böylece tank içinde serbestçe hareket edebilmeleri sağlanır. Su tankının üzerine koyulan tel ızgara kapaklar sayesinde su şişesi ve yeme erişim sağlanmış olur. Kontrol grubunda ratlar normal uykularını uyurken, uyku yoksunluğu grubunda platform üzerinde ve platform 1 cm altında su olduğu için ratlar normal uykularını uyuyamazlar. Ertesi sabah saat 10.00'a kadar 18 saat süreyle deney kafeslerinde kalırlar. Ertesi gün sabah saat 10.00'da hayvanlar tekrar dinlenme kafeslerine alınır ve saat 16.00' ya kadar kafeslerinde dinlenirler. Deneye 21 gün boyunca aynı şekilde devam edilir. 21 gün boyunca her gün 18 saat deney düzeneğinde kalan ratlarda kronik uyku yoksunluğu oluşturulmuş olur.

Ratlar 21. gün sonunda IP olarak ketamin hidroklorür (50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (5 mg/kg) ile anesteziye alınarak intrakardiyak alınan 5 ml kan sonrasında ya da servikal dislokasyonla sakrifiye edilir.

Önlemler:

Deneyssel model oluşturma esnasında ratların yem ve suya ulaşımının sağlanması önemlidir. Bu sayede açlık ve susuzluğa bağlı oluşabilecek stres etkileri ortadan kaldırılmış olur.

Sonuç

Daha önce disk aparatı kullanılarak total SD oluşturulmuş. Bugün de modifiye edilmiş çoklu platform yöntemi kullanılarak ratların zamanın tamamında uyanık kalmaları sağlanır. Total SD sonrası ratların sağ kalım oranı yaklaşık 2-3 hafta arasında değişir. Total SD den rat ölmeden geri dönüş sağlarsa tüm uyku yoksunluk

etkilerinin neredeyse tamamının geri döndüğü, ancak uzun süren yoksunluktan iyileşme sırasında tipik uyku-uyanıklık ve vücut sıcaklık farklılıklarında kalıcı bir azalma olduğu belirlenmiştir(18). Ayrıca artan gıda alımına rağmen kilo kaybı ve ölüm gerçekleşmiş(18). Yine total SD nin lokomotor aktiviteyi azalttığı ve analjezik etkisinin olduğu gösterilmiştir(19).

Platform teknikleri karmaşık enstrümantasyon gerektirmediğinden, paradoksal SD çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, paradoksal SD deneylerinin izolasyon, hareket kısıtlaması, ıslaklık ve kas yorgunluğu ile ilişkili stres de dahil olmak üzere birçok değişkenden etkilendiği iyi bilinmektedir(20). Teknik daha sonra sosyal izolasyon ve kısıtlama faktörlerini ortadan kaldırmak için bir dizi platform içeren büyük tanklara ratlar yerleştirilmiş.

Modifiye edilmiş çoklu platform yönteminde REM uyku yoksunluğuna ek olarak REM olmayan uykuda da %30 oranında azalma olduğu belirlenmiştir(21).

Son yıllarda kronik SD nin kardiyovasküler sistem üzerinde koroner kalp hastalıkları morbidite ve mortalitesini artırdığı, nervöz sistem üzerinde de geniş beyin yapılarını etkileyen alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir neden olduğu gösterilmiş(21). Bu sebeple deneysel olarak daha çok kronik SD modelleri denenmektedir.

Bu teknikler, bir dizi uyku bozukluğunda ve insanda meydana gelen uyku kaybını veya parçalanmasını modellemek için yararlı olsa da, seçilmiş uyku aşamalarında özgüllük eksikliği ile sınırlıdır.

KAYNAKLAR

1. Berry RB. Sleep Architecture Parameters, Normal Sleep, and Sleep Loss. In: Fundamentals of sleep medicine. Elsevier Saunders. 2012, Philadelphia. 79-90.
2. Cooper CB¹, Neufeld EV¹, Dolezal BA¹, et al. Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review. BMJ Open Sport Exerc Med. 2018 Oct 4;4(1):e000392. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000392.
3. Arai H¹, Ouchi Y², Toba K³, et al. Japan as the front-run-

- ner of super-aged societies: Perspectives from medicine and medical care in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Jun;15(6):673-87. doi: 10.1111/ggi.12450
4. Kohansieh M, Makaryus AN. Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens*. 2015;2015:615681. doi: 10.1155/2015/615681.
5. Nolte JE¹, Dette F, Cassel W, et al. [Long-term opioid therapy and respiratory insufficiency during sleep]. *Pneumologie*. 2010 Apr;64(4):241-5. doi: 10.1055/s-0029-1243965. Epub 2010 Apr 7.
6. Wu CL, Raja SN (2011). Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 377: 2215–2225. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60245-6)
7. Haack M^{1,2}, Simpson N³, Sethna N^{4,5}, et al. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):205-216. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z. Epub 2019 Jun 17.
8. Buyukyilmaz FE, Sendir M, Acaroglu R (2011). Evaluation of night-time pain characteristics and quality of sleep in postoperative Turkish orthopedic patients. *Clin Nurs Res* 20:326–342. <https://doi.org/10.1177/1054773811406110>
9. Ahmet Aytekin¹, Gül Erdal¹, Sıçanlarda REM uyku yoksunluğu yaratma modeli geliştirilmesi, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 15(1) 13-19, 2006
10. Oyola MG^{1,2,3}, Shupe EA¹, Soltis AR^{3,4}, et al. Sleep Deprivation Alters the Pituitary Stress Transcriptome in Male and Female Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 9;10:676. doi: 10.3389/fendo.2019.00676. eCollection 2019.
11. Rabelo-da-Ponte FD¹, Pessoa Gomes JM¹, Torres NL¹, et al. Behavioral, affective, and cognitive alterations induced by individual and combined environmental stressors in rats. *Braz J Psychiatry*. 2019 Jul-Aug;41(4):289-296. doi: 10.1590/1516-4446-2018-0009. Epub 2019 Mar 14.
12. Barnes AK^{1,2}, Koul-Tiwari R^{1,2}, Garner JM^{1,2}, et al. Activation of brain-derived neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B signaling in the pedunculopontine tegmental nucleus: a novel mechanism for the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *J Neurochem*. 2017 Apr;141(1):111-123. doi: 10.1111/jnc.13938. Epub 2017 Jan 27.
13. Gvilia I¹, Suntsova N², Kumar S³, et al. Suppression of preoptic sleep-regulatory neuronal activity during corticotropin-releasing factor-induced sleep disturbance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Nov 1;309(9):R1092-100. doi: 10.1152/ajpregu.00176.2015. Epub 2015 Sep 2.
14. Rossi VC¹, Tiba PA², Moreira KD², et al. Effects of sleep deprivation on different phases of memory in the rat: dissociation between contextual and tone fear conditioning tasks. *Front Behav Neurosci*. 2014 Nov 7;8:389. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00389. eCollection 2014.
15. Tobaldini E, Covassin N, Calvin A, et al. Cardiac autonomic control and complexity during sleep are preserved after chronic sleep restriction in healthy subjects. *Physiol Rep*. 2017;5(7):e13197.
16. Lin Y^{#1}, Hu P^{#1,2}, Mai Z^{1,2}, et al. Sleep Deprivation Impairs Cooperative Behavior Selectively: Evidence from Prisoner's and Chicken Dilemmas. *Nat Sci Sleep*. 2020 Jan 20;12:29-37. doi: 10.2147/NSS.S237402. eCollection 2020.
17. Guven Yildirim¹, Kursat Murat Ozcan², Ozlem Keskin³ et al. Effects of chronic REM sleep deprivation on lipocalin-2, nitric oxide synthase-3, interleukin-6 and cardiotrophin-1 levels: an experimental rat model. *Sleep and Biological Rhythms* (2019) 17:305–310. <https://doi.org/10.1007/s41105-019-00214-3>
18. Sequeira-Cordero A^{1,2}, Salas-Bastos A¹, Fornaguera J^{2,3}, et al. Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Sci Rep*. 2019 Nov 22;9(1):17403. doi: 10.1038/s41598-019-53624-1.
19. Eyedipour Z¹, Nasehi M², Vaseghi S³, et al. The role of 5-HT4 serotonin receptors in the CA1 hippocampal region on memory acquisition impairment induced by total (TSD) and REM sleep deprivation (RSD). *Physiol Behav*. 2020 Mar 1;215:112788. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112788. Epub 2019 Dec 18.
20. Visniauskas B¹, Simões PSR², Dalio FM³, et al. Sleep deprivation changes thimet oligopeptidase (THOP1) expression and activity in rat brain. *Heliyon*. 2019 Nov 26;5(11):e02896. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02896. eCollection 2019 Nov.
21. Ma B¹, Chen J¹, Mu Y², et al. Proteomic analysis of rat serum revealed the effects of chronic sleep deprivation on metabolic, cardiovascular and nervous system. *PLoS One*. 2018 Sep 20;13(9):e0199237. doi: 10.1371/journal.pone.0199237. eCollection 2018.