

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

**UYKU KAYBININ GLUKOZ HOMEOSTASİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

(Doktora Tezi)

Elif Ezgi GÜREL

Referans No: 10017543

EDİRNE – 2013

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

**UYKU KAYBININ GLUKOZ HOMEOSTASİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

(Doktora Tezi)

Elif Ezgi GÜREL

Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2009-70


Tez No:


EDİRNE – 2013


T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y


Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora programı çerçevesinde ve Yrd. Doç.Dr. Mevlüt YAPRAK danışmanlığında doktora öğrencisi Elif Ezgi GÜREL tarafından tez başlığı “*Uyku kaybının glukoz homeostasisi üzerine etkileri*” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **30./10./2013.** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Doktora Tezi**” olarak kabul edilmiştir.


İmza
Prof.Dr.Levent ÖZTÜRK
JÜRİ BAŞKANI


İmza
Yrd.Doç.Dr.Mevlüt YAPRAK
ÜYE


İmza
Prof.Dr.Gökhan METİN
ÜYE


İmza
Prof.Dr.Nurettin AYDOĞDU
ÜYE


İmza
Doç.Dr.Tevfik GÜLYAŞAR
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Doç. Dr.Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yalnızca tez danışmanlığı sırasında değil her daim, araştırma ruhu ve bilimsel meraklarıyla yanımda olan hocam Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a, bilimin fikirlerle renklendirilen bir sanat olduğunu keşfetmemi sağlayan hocam Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e; tezimin biyokimyasal çalışmaları sırasında desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Lokman AYZAZ'a; tezimin istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Doç. Dr. Necdet Süt'e, tezim süresince bilgi ve eleştirileri ile bana destek veren hocalarım Prof. Dr. Nurettin AYDOğDU ve Doç. Dr. S. Arzu VARDAR'a, ve çalışmama destek veren TÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KAN GLUKOZUNUN DÜZENLENMESİ	3
<i>DIABETES MELLİTUS</i>	11
UYKU	12
ADİPOKİNLER, UYKU VE <i>DIABETES MELLİTUS</i>	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	25
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	37
ÖZET	38
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	40
ŞEKİLLER LİSTESİ	47
TABLolar LİSTESİ	48
ÖZGEÇMİŞ	49
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Body Mass Index
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
EEG	: Elektroensefalografi
EOG	: Elektrokülografi
GLP	: Glucagon Like Peptid
GLUT	: Glucose Transporter
HDL	: High Density Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model of Assessment
IRS	: İnsülin Reseptör Substratları
IL-6	: İnterlökin 6
LDL	: Low Density Lipoprotein
mRNA	: Messanger Ribonucleic Acid
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid Eye Movement
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku, beyin tarafından yönetilen, genel inaktivite ve dinlenimle karakterize bir davranıştır. Seçici yanıtızlık hali mevcuttur. Uyku sırasında belirli bir uyarı eşiğinin altındaki uyaranlara yanıt verilmez. Eşik üstü uyaranlara karşı uyku davranışının sonlanması ve uyanma ile yanıt verilir. İnsan hayatının yaklaşık 1/3'ünü kaplayan bu davranışın bizi ertesine güne hazırlayan oldukça aktif bir yenilenme dönemi olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (1). Yaşamın en önemli ihtiyaçlarından olan uykunun ertelenmesi/ötelenmesi kısa sürelerle mümkün olmakla beraber, tamamen ortadan kalkması yaşamla bağdaşmaz.

Günümüz toplumlarında 24 saat kesintisiz sürdürülmesi gereken sağlık, güvenlik vb. işlerin yanısıra, vardiyalı çalışma, gece nöbetleri, okul hayatı ve sosyal aktiviteler daha az uyku uyunmasına ve kronik uyku yoksunluğuna yol açmaktadır. Patolojik durumların yanında günümüz insanı yaşam koşulları nedeniyle de uyku kısıtlanmasına maruz kalmakta ve uykusuzluğun etkilerini yaşamaktadır. Uyku kaybı, herhangi bir uyku hastalığı olmayan sağlıklı bir bireyde akut uyku kaybı ve kronik uyku kaybı olmak üzere 2 şekilde görülebilir.

Akut uyku kaybı, genellikle, nöbet tutulan işlerde, vardiyalı çalışılan meslek gruplarında ya da çalışma saatleri uzun olan kişilerde veya yetiştirilmesi gereken iç yoğunluğu bulunan meslek gruplarında sıkça görülmektedir. Kronik uykusuzluk ise bireyin modern yaşam koşulları gereği sürekli uykusuz kalmaya mecbur olması ya da sosyal aktiviteler nedeniyle istemli olarak uyku süresini, metabolizmanın ihtiyaç duyduğundan daha az bir süreye kısıtlamasıdır. Günümüzde, 30-64 yaş arası yetişkin kadın ve erkeklerin %30'dan fazlasının gecelik 6 saatten az uyudukları raporlanmıştır. (2).

Uyku kaybının veya bozulmuş uykunun, insanlarda bilişsel fonksiyonlar başta olmak üzere gün içi performansı ile birlikte birçok fonksiyonu olumsuz etkilediği bilinmektedir (3).

Uyku yoksunluğuna maruz kalan kişilerde immün sisteminin zayıfladığı, psikolojik davranışların bozulduğu, yeme davranışlarının bozulduğu ve sonuçta çeşitli kalp damar hastalıkları, obezite ve tip 2 *Diabetes mellitus* gibi hastalıkların risklerinin arttığı görölmüştür (3-7).

Glukoz homeostasisi kan glukoz düzeyinin fizyolojik sınırlar içerisinde korunmasıdır. Esas olarak karaciğer tarafından glukoz üretimi ile kas ve yağ dokusu gibi insüline bağımlı dokuların ve sinir dokusu gibi insülden bağımsız dokuların glukoz tüketimi arasındaki dengeye bağlıdır. Son yıllarda sağlıklı uykunun glukoz homeostasisi için gerekli olduğunu bildiren çok sayıda çalışma yapılmıştır (8,9). Günlük uyku süresinin optimum düzeyde tutulması önemlidir. Optimum düzeylerin dışına çıkılması diyabet eğilimi yaratmaktadır (10).

Diabetes mellitus, kalıtımsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile meydana gelen; hiperglisemi, protein ve yağ metabolizmalarındaki bozukluklarla seyreden klinik bir tablodur. Karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan en önemli hormon insüldür. *Diabetes mellitus*, insülin salgılanmasındaki herhangi bir yetersizlik ya da insülinin etkisindeki azalma sonucunda ortaya tabloları tanımlamak için kullanılır. *Diabetes mellitus*, günümüzde dünyanın karşı karşıya olduğu en yaygın ve önemli sağlık sorunlarından biridir (11).

Adipoz doku önemli bir enerji kaynağı olmasının yanında vücudumuzun en büyük endokrin organı olup adipokinler denilen çok sayıda sitokin salgılar.

Resistin adipoz dokudan salınan polipeptid bir hormondur. Yapılan alışmalar resistinin obezite, metabolik sendrom ve *Diabetes mellitus* ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Resistinin glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozduğunu, hücrelerin glukoz alımını ve insüline olan duyarlılığını azaltarak, insülin direnci gelişimine neden olduğu düşünölmektedir (12).

Visfatin esas olarak beyaz yağ doku tarafından sentezlenen bir adipokindir. En önemli özelliği, insülin reseptörüne bağlanarak, insülinomimetik etkiler göstermesidir (13). Visfatinin inflamasyon ve enerji metabolizması gibi olaylarda önemli rol oynadığı, insülin direnci, obezite, Tip 2 *Diabetes Mellitus*'u önleyici etkileri olabileceği bildirilmektedir (14,15).

Doktora tezi olarak planlanan bu çalışmada, kısa süreli akut uykusuzluğun glukoz homeostasisi üzerine etkilerinin araştırılması ve Tip 2 Diyabetes Mellitus arasındaki fizyopatolojik ilişkinin aydınlatılmasına yönelik ipuçları elde edilmesi hedeflenmiştir.

Ayrıca, visfatin ve resistin düzeyleri ölçümü ile uykusuzluğun yağ hücrelerinin bazı fonksiyonlarına ve karbonhidrat metabolizmasına akut etkileri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

KAN GLUKOZUNUN DÜZENLENMESİ

Vücudun en önemli karbonhidratı olan glukoz, hücrelerin hemen hepsinin metabolizmasında çok önemli bir maddedir. Glukoz, sadece enerji temin edilen bir madde olmayıp glikojen ve/veya trigliseride dönüşerek hücre içerisinde depo edilebilmektedir. Sağlıklı kişilerde 8-10 saatlik açlıktan sonra normal kan glukoz düzeyi, yaklaşık 60-100 mg/dL arasında değişir. Besin alımının ardından, genel kan dolaşımındaki glukoz miktarı artar ve bu miktar yaklaşık 140 mg/dl'ye kadar çıkabilir. Besin alımını izleyen yaklaşık iki saat içinde, kan glukozu eski düzeyine iner. Kan glukozu; karaciğer, pankreas ve bazı hormonlar tarafından çok hassas bir mekanizma ile dengede tutulur. Bu düzenleme, özellikle, glukozu tek enerji kaynağı olarak kullanan beyin için hayati bir fonksiyondur.

Kan glukoz düzeylerinin normal sınırların altına inmesine hipoglisemi; normal sınırların üzerine çıkmasına hiperglisemi adı verilir. Glukoz homeostasisi, hipoglisemi durumunda, merkez sinir sistemi hasarından, hiperglisemide ise doku hasarından organizmayı korur. Kan glukoz düzeyini düşürücü mekanizmalar ile kan glukoz düzeyini yükseltici mekanizmalar hormonlar tarafından düzenlenir (16).

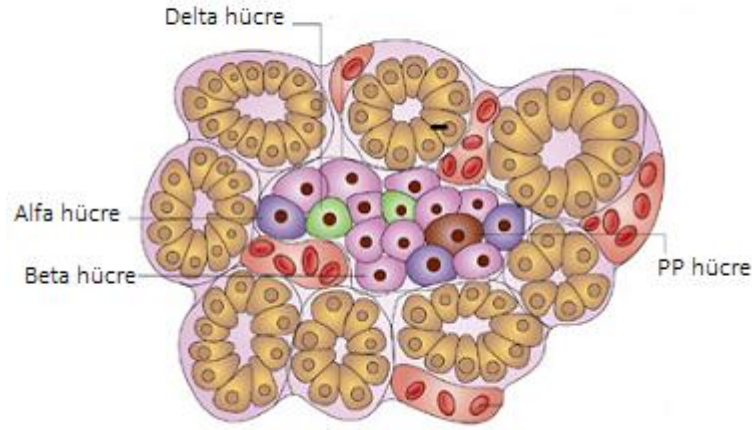
Bu dengeyi sağlayan hormonlar iki grupta toplanır:

1. Tokluk durumunda kan glukozunun insülin hormonu ile düzenlenmesi.
2. Açlık durumunda kan glukozunun kontrinsüliner hormonlar ile düzenlenmesi.

Tokluk Durumunda Kan Glukozunun Düzenlenmesi

Pankreasın Langerhans adacıklarında; α (alfa), β (beta), D (delta) ve F (PP) olmak üzere başlıca 4 tip hücre mevcuttur ve her hücre tipinden farklı bir hormon salgılar (Şekil 1).

İnsülin, β hücrelerinden salgılanan ve glukoz homeostasisini primer olarak düzenleyen hormondur. İnsülinin molekül ağırlığı 5,8 kDa olup polipeptid yapılıdır. İnsülin molekülü iki disülfid bağıyla bağlı (A7-B7, A20-B19) iki polipeptid zincirinden oluşur. A zinciri 21 aminoasit, B zinciri 30 aminoasitten oluşur (17).



Şekil 1. Pankreas bezi Langerhans adacık hücreleri (18)

İnsülin ilk sentezlendiğinde preproinsülin şeklindedir. Preproinsülin, granüllü endoplazmik retikulumun ribozomlarında sentezlenir. Endoplazmik retikulum kanallarında, polipeptit zincirler birbiri üzerine rotasyon yaparak bağlanır. Sinyal peptitinin enzimlerle kırılmasından sonra proinsülin olarak Golgi aygıtına gelir. Proinsülin, A ve B zincirleri ile onları birleştiren C peptit parçasından oluşur. Meydana gelen proinsülin Golgi aygıtında proteazların etkisi ile C peptit segmentini kaybeder. C peptidini kaybeden insülin, çinko iyonu ile veziküllerde depolanır. Proinsülinin %95'i insüline çevrilir.

İnsülinin görevi, kanda serbest olarak dolaşan glukozun hücre içine girmesini sağlamaktır. Pankreastan insülin salgılanması, kandaki glukoz düzeyine göre belirlenir. Kan glukoz düzeyinin dengede tutulması için, insülin etkisiyle hücre içine alınan glukoz depolanır veya yakıt olarak tüketilir. İnsan pankreası günde ortalama 40-50 ünite insülin üretir.

İnsülin, insan vücudunda, bazal ve uyarılmış olmak üzere iki şekilde salgılanır. Bazal salgılanma, besin alımı gibi bir dış faktörün bulunmadığı, açlık durumundaki salgılanmadır.

Uyarılmış salgılanma, oral yoldan besin alımı sonucunda insülin salgılanmasıdır. Besin alımı ya da glukoz yüklemesinin ardından, kandaki glukoz miktarı, artarak, bu yüksek düzeyde kalmayı sürdürürse, insülin sekresyonu 2 fazda yükselir: İlk faz insülin salgısında; plazmadaki glukozun yükselmesini takiben, 3-5 dakika içinde, plazma insülin konsantrasyonu yaklaşık 10 kata kadar yükselir. Bu hızlı salgılanma pankreastaki Langerhans adacıklarının β

hücrelerinde hazır halde bulunan insülinin kana verilmesi nedeniyledir. İlk faz insülin salgısı kısa sürelidir. Yaklaşık 5-10 dakika içinde insülin düzeyleri düşer. İkinci faz insülin salgılanması yaklaşık 15 dakika sonra başlar. Bu salgılanma, ilk faz salgılanma hızından daha büyük ve daha uzun sürelidir. Yaklaşık 2-3 saat içinde bir plato dönemine ulaşır. İkinci faz salgılanmada, ilk faz salgıdan farklı olarak, hem daha önceden üretilmiş insülin, hem de yeni sentezlenen ve salgılanan insülin görev alır (17).

İnsülin salgılanması, mikrotübül ve mikrofilaman sistemlerinin rol oynadığı, enerji gerektiren bir olaydır. İnsülinin salgılanmasında görev alan en önemli sistem, ATP (Adenozin tri-fosfat)-bağımlı K^+ kanallarıdır. İnsülin, ancak ATP varlığında salgılanır. Glukoz taşıyan protein (GLUT) sayesinde, glukoz, pankreasın beta hücreleri içine girer, glukokinaz enzimi ile yıkılır ve hücre içi ATP yükselir. Bu olayın ardından ATP-bağımlı K^+ kanalları kapanarak depolarizasyon meydana gelir. Depolarizasyon, membrandaki voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanallarını açar. Hücre içine giren Ca^{2+} insülin salınımına neden olur (17,18).

İnsülin, salınımının ardından başta yağ, karaciğer ve kas hücreleri olmak üzere, pek çok hücreye dışarıdan glukoz taşınmasını sağlar. Hücre membranları, glukoz gibi polar maddelere geçirgen değildirler. Polar maddeler ve glukoz hücre içine proteinler sayesinde girerler. İnsan hücrelerinde iki tür glukoz taşıma mekanizması bulunur:

1. Aktif Taşıma: İnce barsak epitel hücreleri ve renal tübül hücrelerde bulunan Sodyum-glukoz ko-transporter'lar glukozu konsantrasyon farkına karşı, lümeden ince barsak ve böbrek hücrelerine taşırlar. Bu işlem için ATP gereklidir.

2. Kolaylaştırılmış Taşıma: Hücre zarındaki GLUT'lar, hücre içine glukoz taşırlar. Kolaylaştırılmış difüzyon mekanizması enerji gerektirmeyen pasif bir sistemdir (19).

Vücuttaki hücrelerin çoğunda glukoz transport hızı, plazma insülin düzeyi ile orantılıdır. İnsülin bulunmadığında, karaciğer ve beyin hücreleri dışındaki tüm hücrelerde glukoz transportu çok azalır (17).

Glukoz taşıyıcı proteinler, hücre zarını 12 kez kateden bir protein ailesidir. Bu proteinler glukozu bağlar ve hücre içine girişini sağlarlar. Keşfedilme sırasına göre GLUT-1'den GLUT-12'ye kadar adlandırılan 12 farklı glukoz taşıyıcısı tanımlanmıştır. Glukoz taşıyıcı proteinlerin glukoz affiniteleri birbirilerinden farklıdır. Dokuların türlerine göre spesifik glukoz taşıyıcıları vardır (20). GLUT'ların sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

İnsülinin hedef hücrelerinde etkisini gösterebilmesi için, hücre zarındaki reseptörüne bağlanarak onu aktive etmesi gerekir. İnsülin reseptörü, molekül ağırlığı yaklaşık 340.000 kDa olan iki α ve iki β alt ünitelerden oluşmuş, tetramerik yapıdadır. Bu reseptörün α alt

birimleri hücre dışına yerleşmiş, β alt birimleri ise hücre zarını baştan başa geçerek hücre sitoplazması içine doğru uzamıştır.

Tablo 1. Glukoz Taşıyıcıları

GLUT	Lokalizasyon	Taşıdığı Molekül	İlk referans
GLUT-1	Eritrositler, beyin, tüm vücut	Glukoz	Mueckler et.al. 1985
GLUT-2	Karaciğer, pankreas, böbrek, barsak,	Glukoz (düşük), fruktoz	Fukumoto et.al. 1988
GLUT-3	Beyin	Glukoz	Kayano et.al. 1988
GLUT-4	Kalp, kas, beyin, BAD, KAD	Glukoz	Fukumoto et.al. 1989, James et.al. 1989
GLUT-5	Barsak, testis, böbrek	Glukoz (çok düşük), fruktoz	Kayano et.al. 1990
GLUT-6	Beyin, dalak, lökositler	Glukoz	Doerge et.al. 2000
GLUT-7	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Joost&Thorens 2001
GLUT-8	Testis, beyin ve diğer dokular	Glukoz	Carayannopoulos et.al. 2000; Doerge et.al. 2000; Ibberson et.al. 2000
GLUT-9	Karaciğer, böbrek	Bilinmiyor	Phay et.al. 2000
GLUT-10	Karaciğer, pankreas	Glukoz (düşük)	Dawson et.al. 2001; McVie&Wylie 2001
GLUT-11	Kalp, kas	Glukoz, fruktoz	Doerge et.al. 2001; Sasaki et.al. 2001
GLUT-12	Kalp, prostat, kas, ince barsak, BAD	Bilinmiyor	Rogers et.al. 2002

BAD: Beyaz adipoz doku; **KAD:** Kahverengi adipoz doku. (21)

İnsülin reseptörünün β alt birimlerinin hücre içi kısımları tirozin kinaz etkinliğine sahiptir. İnsülinin, insülin reseptörünün α alt birimine bağlanması, β alt birimlerinin otofosforilasyonuna yol açar ve β altbirimlerinin tirozin kinaz etkinliğini tetikler. Gerçekleşen otofosforilasyon, insülin-reseptör substratları (IRS) adı verilen bazı hücre içi proteinlerin

fosforilasyon ve defosforilasyonunu tetikler. Farklı dokularda farklı IRS tipleri (IRS-1, IRS-2, IRS-3) vardır. IRS'ler hücre içinde, enzimlerin ve proteinlerin tirozil aminoasidinden fosforilasyonunu sağlar. Fosforillenme neticesinde, enzimler aktif ya da inaktif hale geçerler. Fosfoditilinositol-3-kinazın aktive olması, GLUT içeren endozomların hücre zarına katılmasını sağlar. Böylece hücre zarındaki GLUT sayısı artar. İnsülin karaciğer hücrelerine glukoz girişini arttırmak için glikokinazı etkinleştirir, glukozun fosforilasyonunu arttırır. Oluşan enzimler insülinin metabolik işlevlerini meydana getirir. İnsülinin çeşitli dokular üzerine etkileri Tablo 2'de verilmiştir (17, 19).

Tablo 2. İnsülinin çeşitli dokular üzerine etkileri (17)

Kaslar	Yağ Doku	Karaciğer	Genel
Glukoz girişini arttırır	Glukoz girişini arttırır	Ketojenezi azaltır	Hücre büyümesini arttırır
Glikojen sentezini arttırır	Yağ asidi sentezini Arttırır	Protein sentezini arttırır	
Aminoasit alımını arttırır	Gliserol fosfat sentezini arttırır	Lipid sentezini arttırır	
Ribozomlarda protein sentezini arttırır	Trigliserid yıkımını arttırır	Glukoz çıkışını azaltı	
Protein yıkımını azaltır	Lipoprotein lipazı etkinleştirir,		
Glukoneojenik aminoasitlerin sentezini azaltır	Hormona duyarlı lipazı inhibe eder		
Keton alımını arttırır	K ⁺ alımını arttırır		
K ⁺ alımını arttırır			

İnsülinin hücre zarındaki reseptörüne bağlanmasının ardından vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunun hücre membranlarında glukoz taşınması artar. Özellikle kas ve yağ hücrelerinde görülen bu durum, beyin hücreleri için geçerli değildir.

İnsülin sentez ve salınımının temel düzenleyicisi kan glukoz düzeyidir; ancak bu sentez ve salınımı başka pek çok faktör etkiler. İnsülin salgılanmasını arttıran ve azaltan faktörler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. İnsülin Salgılanmasını Arttıran ve Azaltan Faktörler

İnsülin Salgılanmasını Arttıran ve Azaltan Faktörler	
İnsülin Salgısını Arttıranlar	İnsülin Salgısını Azaltanlar
Hiperglisemi	Hipoglisemi
Artmış kan aminoasitleri	Açlık
Artmış kan serbest yağ asitleri	Somatostatin
Gastrointestinal hormonlar	α -Adrenerjik aktivite
Glukagon	Leptin
Büyüme Hormonu (GH)	
Kortizol	
Parasempatik uyarı (ACh)	
β -Adrenerjik uyarı	
İnsülin direnci	
Oral antidiyabetikler	

ACh: Asetilkolin; **GH:** Büyüme hormonu.

Açlık Durumunda Kan Glukozunun Regülasyonu

Açlık durumunda kan glukozunun düzenlenmesinde kontrinsüliner sistem önemlidir. Bu sistem, pankreasın α hücrelerinden salgılanan glukagon, böbrek üstü bezi medullasından salgılanan katekolaminler (özellikle norepinefrin), böbreküstü bezinin korteks hormonlarından glukokortikoidler ve hipofiz bezi ön lob hormonu olan büyüme hormonundan oluşur. Bu sistem, açlık durumunda kan glukozunu normal değerlerde tutmaya çalışır. Açlık durumuna göre kan glukozunun normal düzeylerde tutulması 2 şekilde gerçekleşir:

1. Kısa süreli açlıklarda, karaciğerde depo edilen glikojen glukozla dönüştürülür ve glukoz kana verilir.
2. Karbonhidrat depolarının tükendiği uzun süreli açlıklarda, karbonhidrat olmayan moleküllerden glukoz sentezlenir ve kana glukoz sağlanır. Glikoneojenez adı verilen bu olayın yaklaşık %90'ı karaciğerde, %10'u böbreklerde gerçekleştirilir. Glikoneojenetik substratlar laktat, pirüvat, gliserol ve bazı aminoasitlerdir (17).

Glukagon

Kan glukoz düzeyinin azaldığı durumlarda pankreastaki Langerhans adacıklarının α hücreleri tarafından salgılanan glukagonun en önemli görevi kan glukozunu yükseltmektir.

Glukagonun glukoz metabolizması üzerine temel etkileri 2 tanedir:

1. Glikojenoliz: Karaciğerde glikojenin glukozla dönüştürülmesi,
2. Glikoneojenez: Karaciğerde karbonhidrat olmayan öncülerden karbonhidrat sentezlenmesi.

Glukagon, karaciğer hücre zarındaki reseptörüne bağlandığında adenilat siklazı aktive eder, cAMP sentezi artar. Sonuçta protein kinaz aktive olur. Aktive protein kinaz, fosforilaz b kinaz'ı aktive eder ve aktive fosforilaz b kinaz, fosforilaz b'yi fosforilaz a'ya çevirir. Fosforilaz a, glikojenin, glukoz-1-fosfata parçalanmasını hızlandırır. Ardından glukoz-1-fosfat'ın defosforilasyonu sağlanır ve oluşan glukoz kana geçer (17).

Glukagonun, kan glukoz düzeyini yükseltmenin yanı sıra, yağ hücrelerinde lipazı aktive etmesi ve vücudun enerji sistemleri için yağ asitlerini hazırlaması gibi fonksiyonları mevcuttur. Glukagon, karaciğerde trigliserid depolanmasını da baskılar ve karaciğerin dolaşımdan yağ asitlerini uzaklaştırmasını engeller. (17).

Kan glukoz düzeyi, glukagon salgısının düzenlenmesinde en önemli faktördür. Plazma glukozunun düşmesi, plazma glukagon konsantrasyonunu arttırırken; artmış kan glukoz konsantrasyonu, glukagon düzeylerini düşürür (18).

Glukagon salgılanmasını etkileyen faktörler aşağıda verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Glukagon salgılanmasını etkileyen faktörler

Uyarıcılar	İnhibitörler
Aminoasitler	Glukoz
CCK, Gastrin	Somatostatin
Kortizol	Sekretin
Egzersiz	Serbest yağ asitleri
Enfeksiyonlar	Ketonlar
Diğer stresler	İnsülin
β -adrenerjik uyarıcılar	Fenitoin
Teofilin	α -adrenerjik uyarıcılar
Asetilkolin	GABA

GABA: Gama aminobütirik asid; **CCK:** Kolesistokinin.

Katekolaminler

Adrenal medullanın kromafin hücrelerinde, tirozin aminoasidinden sentezlenen epinefrin, norepinefrin ve dopamin üçlüsü katekolaminler olarak bilinir. Epinefrin ve norepinefrin, hedef hücrelerinin membranlarındaki adrenerjik reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere 2 tiptir.

Katekolaminler, enerji elde edilen substratların hızla kana salınımını sağlarlar. β -2 reseptörlerinin uyarılması karaciğerde glikoneogenez ve glikojenolizi tetikler ve kana glukoz geçişi artar, kan glukoz düzeyi yükselir.

İskelet kaslarında β -2 reseptörlerinin uyarılması sonucu glikojen yıkımı hızlanır ve kana salınan laktik asit glukoneogenez için karaciğere taşınır.

Pankreasta β -2 reseptörlerinin uyarılması glukagon salınımını arttırlarken, α -2 reseptörlerinin uyarılması insülin salınımını azaltır (22).

Epinefrin ve norepinefrin yağ dokudan dolaşıma serbest yağ asidi salınımına da neden olur. Epinefrin periferde glukoz kullanımını azaltır (17).

Kortizol

Böbreküstü bezinin korteksinden salınan glukokortikoidlerin en önemli temsilcisi kortizoldür. Kortizol, açlık sırasında glukagonun glikoneojenik etkisi için gereklidir. Kortizol, kan glukoz düzeyini yükseltir. Glikokortikoidlerin kendileri de glikoneojeniktir, ancak oynadıkları rol öncelikle glikoneojenezi kolaylaştırmaktır (17).

Büyüme Hormonu

Hipofiz ön lobundan salınan polipeptid yapılı bir hormondur. Büyüme hormonu yağ dokusundan serbest yağ asitlerini serbestleştirerek ketojenezi teşvik eder. Bazı dokularda glukoz alımını azaltır. Büyüme hormonu tüm vücutta özellikle kaslarda glukoz kullanımını azaltır, kan glukoz düzeyini yükseltir ve insüline ihtiyacı artırır (17,23).

Somatostatin

Langerhans adacıklarının delta hücrelerinden salgılanan somatostatin, insülin, glukagon ve pankreatik polipeptid salgılanmasını inhibe eder. Bu etkiler muhtemelen parakrin mekanizma ile gerçekleşir. Somastatinomalı kişilerde hiperglisemi ve diyabet belirtileri gözlenir (17).

Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını etkilerler. Hücrelerde glikoliz ile sindirim kanalından glukoz ve galaktoz emilimini artırır. Bu etkiler insülinin etkisini güçlendirerek ve hatta salınımını artırarak, glukozun sindirim kanalından emilimini, hücre içine girişini ve hücrede daha uzun süre kalmasını sağlar. Tiroid hormonlarının aşırı salınımı, katekolaminlerin ve glukagonun etkinliklerini artırabilir. Yapılan çalışmalar tiroid hormonlarının aşırı miktarlarının T2DM'yi arttırabileceğini göstermiştir (17).

DIABETES MELLİTUS

Kan glukoz düzeyinin normalin üzerine çıkması hiperglisemi, altına inmesi hipoglisemi olarak adlandırılır. Kan glukoz düzeyinin normal değerleri 8-10 saatlik açlık sonrasında 60-100 mg/dL arasındadır (19). Açlık ve tokluk durumunda kan glukoz düzeyleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Kan glukoz düzeyleri

	Açlık kan glukozu (mg/dL)	2 saatlik tokluk kan glukozu (mg/dL)
Sağlıklı, genç, erişkin	60-100 mg arasında	140 mg altında
Bozulmuş glukoz toleransı (diyabet adayı)	100-125 mg arasında	141-200 mg arasında
<i>Diabetes mellitus</i>lu hasta	125 mg üzerinde	200 mg üzerinde

Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik bozukluğa verilen isimdir. DM, kronik mikrovasküler, nöropatik veya makrovasküler hastalıklara yol açabilen dünyadaki en yaygın metabolik patolojidir ve dünyanın 21. yüzyılda karşı karşıya olduğu en önemli sağlık sorunlarından biridir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2004 yılında (24), diyabeti şu şekilde sınıflandırmıştır:

1. Tip 1 *Diabetes Mellitus*: β hücrelerinin yıkımı, genelde mutlak insülin eksikliği vardır
1. Tip 2 *Diabetes Mellitus*: İnsülin direnci ve rölatif insülin eksikliği ile birlikte olan diabetir.
2. Diğer spesifik tipler: Genetik defektler, çeşitli hastalıklar, infeksiyonlar ve ilaçlar sonucu gelişen diyabet.
3. Gestasyonel *Diabetes Mellitus*: Gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır (19).

Tip 1 *Diabetes Mellitus*

Pankreasta insülin yapan β hücrelerin hasarlanması ya da insülin yapımını engelleyecek bozukluklar sonucu ortaya çıkan diyabettir. Genellikle bebeklik ve çocukluk çağında ortaya çıkar. Başlama yaşı çoğunlukla 20'nin altındadır. İnsülin üretilemez veya gerekli olandan daha az üretilir.

Tip 2 *Diabetes Mellitus*

Tip 2 *Diabetes Mellitus*, insülinin eksikliği sonucu değil, var olan insülinin etki gösterememesi sonucu ortaya çıkar. İnsülin duyarlılığında bu bozulma insülin direnci olarak adlandırılır. Başlıca problem insülin reseptörlerinde veya reseptör sonrası süreçlerdedir. T2DM genellikle yaşam koşullarına bağlı olarak ortaya çıkar. Düzensiz yemek yeme davranışları, sedanter yaşam, stres ve son yıllarda diyabet ile ilişkisi ortaya konulan uyku bozuklukları, T2DM için risk faktörleridir. T2DM tanısı, 8-10 saatlik açlık sonrasında bakılan açlık kan glukozu değeri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yardımıyla konulur.

T2DM prevelansı çok hızlı yükselmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki diyabetli birey sayısı 1990'lı yıllarda %60 oranında artmıştır (19). 2000 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 171 milyon, ülkemizde ise yaklaşık 2,9 milyonun üzerinde T2DM'li kişi mevcuttu. Diyabetle ilgili öngörülere göre, 2030 yılında dünya çapında 366 milyon kişinin hastalıktan etkileneceği, ülkemizde ise bu sayının yaklaşık 6,5 milyon olacağı belirtilmiştir (25).

UYKU

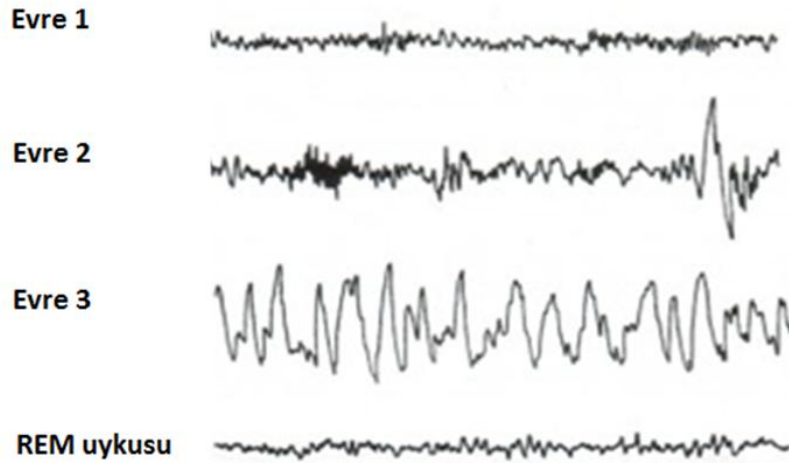
Uyku, dış uyaranlara karşı uyarılma eşiğinin yükseldiği fizyolojik bir olaydır. Koma gibi diğer durumlardan farkı, hızlı geri dönüş özelliği olmasıdır. Uyku ile ilgili eski görüşlerin tümü, ölüm ya da koma gibi durumlara benzerliğinden dolayı pasif bir süreç olduğu yönünde birleşmişti. Son 60 yılda uyku ile ilgili çalışmaların hız kazanmış olması, hakkındaki bilgilerimizin artmasını sağladı ve uykunun düşünüldüğü gibi pasif bir süreç olmanın ötesinde belli mekanizmalarla kontrol altında tutulan, aktif bir süreç olduğu anlaşıldı (26).

Uyku Mekanizmaları ve Normal Uyku

Uyku bir beyin fonksiyonudur ve uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde beyinsapı ve hipotalamus gibi birçok beyin merkezi ve çeşitli nörotransmitterler görev yapar. Uyku ve uyanıklığın aktivasyonunda yer alan nöronlar, mezensefalik santral tegmentum, *pontis oralis*, posterior hipotalamusta orta hat beyin sapı, dorsolateral meduller retiküler

formasyon ve anterior hipotalamik-preoptik alanlarda; değişen yoğunlukta ve konumlarda yer alırlar. Uyanıklık, beyinsapındaki retiküler formasyonun dorsal yollarla, non-spesifik talamo-kortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön beyni fasilite eden nöronların katkısı ile sağlanır. Uyku, çevreye yanıt vermekten ve algılamadan giderek uzaklaşmayla karakterize ve geri dönüşümü olan bir davranıştır. Önceki yıllarda fizyologlar, uyanıklık süresince gelişen yorgunluğun, retiküler aktive edici sistem aktivasyonunda azalma ile uykuya yol açtığını düşünüyorlardı. Ancak, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, pontin tegmentum kesilerinin uykusuzluğa yol açması beyin sapındaki ilgili merkezlerin varlığını kanıtladı (26).

Gerçekte uykunun, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin bir karışımı olduğu söylenebilir. Uyku tipik olarak, hareketsiz yatar pozisyonda, gözler kapalı ve diğer göstergelerin uykuyu işaret ettikleri bir tablodur (26). Uyku dönemlerinin polisomnografik görüntüsü Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Uyku dönemlerinin polisomnografik görüntüsü (26)

Uyku, NREM evresi ve REM evresi olmak üzere 2 ana bölümden oluşur. NREM döneminde hızlı göz hareketleri bulunmaz, REM döneminde ise hızlı göz hareketleri görülür. Uyku süresi boyunca NREM ve REM dönemleri birbirini izler. NREM evresi; EEG bakımından senkronizedir, uyku içcikleri, K kompleksler gibi döneme özgü dalgalar ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar ile karakterize edilir. Non-REM evresi kendi içinde 3 bölüme ayrılır: Evre 1 uykusu: uyanıklıktan uykuya geçiş aşamasıdır. Evre 2 uykusu: söz edilen uyku

iğcikleri ve K kompleksleri barındıran evredir. Normal bir gece uykusunda genellikle, yer alan tüm evreler arasında en uzun süreli olanıdır. Evre 3: derin uyku olarak da bilinir. Evre 1 ve evre 2 uykudan uyanma eşiği genellikle düşük iken, evre 3 uykudan uyanma eşiği en yüksektir. NREM uykusu genellikle az miktarda veya fragmente mental aktivite içerir. EEG aktivitesi bakımından desenkronize olan REM uykusu, kas atonisi ve sakkadik hızlı göz hareketlerini içeren evredir ve bu evrede neredeyse uyanıklık kadar yüksek mental aktivite görülür (29). REM uykusunun tonik ve fazik bileşenleri mevcuttur (26). REM uykusundaki yüksek mental aktivitenin göstergesi rüyalardır. Rüyaların yaklaşık %85'i bu evrede görülmektedir. Beyinsapında yer alan mekanizmalar aracılığıyla REM uykusunda spinal motor nöronların inhibisyonu, postural motor tonusun baskılanmasında rol oynar. Bu sayede rüya içeriğinde yer alan davranışlar iskelet kaslarına yansımaz. Bu durum, kişinin fiziksel ve ruhsal sağlığının korunması bakımından önem taşır.

Uyku, normal koşullarda ve normal bir insanda NREM evresi ile başlar. Bu temel prensip patolojik uyku ile normal uyku ayrımının yapılmasında son derece önemlidir. Yetişkin bir insanda uyku sürecinin REM evresi ile başlaması patolojiktir ve narkolepsi için tanısal bir özelliktir (26). Sağlıklı bir erişkinin uyku paterni düzenli sikluslar içerir. Uyku NREM evresi ile başlar ve yine NREM periyotları içinde derinleşir. İlk REM periyodu uyku başlangıcından yaklaşık 80-90 dakika sonra gelir ve NREM ile REM evreleri gece boyunca her 90 dakikada bir tekrarlanır. Geçiş uykusu olarak da adlandırılan NREM-1 evresi, uyku başlangıcından itibaren birkaç dakika sürer. Bu evrede kişi dış uyaranlardan kolayca etkilenebilir. NREM-1 evresini, NREM-2 evresi izler. Genellikle 10 ile 25 dakika arası devam eden bu evrede, uyanıklık yanıtı oluşturma NREM-1 evresine oranla daha zordur. NREM-2 evresinin hemen ardından NREM-3 evresi başlar. Bu evre diğer evrelere oranla, EEG'de daha yüksek voltaj ve yavaş dalga aktivitesi ile karakterizedir. Evre 3 uykusu; derin uyku dönemi, yavaş dalga uykusu veya delta uykusu şeklinde de adlandırılır.

Sağlıklı genç erişkinlerde, gecenin ilk üçte birinde, evre 3 uykusu baskın durumdadır ve bu durum uyku öncesi uyanıklık süresi ile ilişkilidir. Gecenin son üçte birinde REM uykusu baskın duruma geçer. Gece uykusunun uzunluğu birbirinden bağımsız birçok faktör ile belirlenir. Genç erişkinlerin çoğu, haftaiçi yaklaşık 7,5 saat, haftasonu ise yaklaşık 8 saat uyuduklarını belirtmektedirler (26). Cirelli ve ark. yaptıkları çalışmada, uykunun yoğunluğunu belirleyen temel faktörün uyanıklık süresinin miktarı olduğunu göstermişlerdir (28). Çeşitli deney hayvanlarında ve insanlarda uyanıklık süresinin uzunluğu ile NREM evresinin derinliği birbiriyle doğru orantılıdır. Uyku süresi uzadıkça NREM evresinin

yoğunluğu azalır. Bu sonuçlar, uykuya gereksinimin arttığı durumlarda NREM yoğunluğunun arttığını, normal uykuda önce NREM telafisinin yapıldığını göstermektedir (28,29).

Uykunun İşlevleri

Uyku çalışmaları, her ne kadar neden uyuduğumuz sorusuna tam olarak yanıt verememiş olsalar da konu hakkında bazı fikirler edinmemizi sağlamışlardır. Uykunun bilinen en önemli işlevi homeostaza katkıda bulunmasıdır. Hess 1944 yılında, uykuyu “vücudun yenilenme süreci” olarak tanımlamıştır. Yapılan araştırmalar uykunun en önemli işlevlerinin öğrenme, hafıza süreci, hücre yenilenmesi ve beyin gelişimi olduğunu göstermiştir (6). Uyku yoksunluğunun kognitif fonksiyonlara etkisini inceleyen bir başka çalışmada, uyku yoksunluğunun hemen sonrasında ve 8 saatlik gece uykusunun ardından deneklerden çeşitli kognitif görevleri yerine getirmeleri istenmiş, sonuç olarak, çalışmaya katılan kişilerin, gece uykusu uyumalarının ardından yapılan testlerde, uykusuz kaldıkları gecenin ardından yapılan testlere oranla daha başarılı oldukları görülmüş (30). Bu sonuçlar ışığında, uykunun, bilişsel yetenek gerektiren işlevlerin gerçekleştirilebilmesi için gerekli olduğu en açık şekilde ortaya konulmuştur.

REM veya NREM uykusunun hangi alanlarda etkili oldukları kesin olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar, REM deprivasyonlarının daha çok yaşam kalitesi ve öğrenme ile ilgili sorunlara; total uyku deprivasyonunun ise fiziksel ve mental aktivitelerde bozulmalara yol açtığını ortaya koymuştur (31). REM uykusunun entellektüel fonksiyonlar ile olumlu bağlantısının olduğu düşünülmektedir. Walker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada REM uykusundan uyandırılan deneklerin, NREM evresinde uyandırıldıkları duruma göre, anagram görevlerinde %32 daha başarılı olduklarını göstermişlerdir (32).

Uyku Yoksunluğunun Metabolik Etkileri

Uyku, normal beyin fonksiyonlarının sürdürülmesine katkıda bulunmanın yanı sıra, birçok farklı sistemin fonksiyonlarını sürdürmesinde de önemli rol oynar. Uyku yoksunluğu sonucu karşılaşılan problemler, aynı zamanda uykunun işlevlerini de en iyi anlatan tablodur. Total gece uykusunun azalması ya da ortadan kalkması, tüm fiziksel organ ve sistemleri ciddi şekilde etkiler. Uyku yoksunluğu durumunda genel olarak; bağışıklık düşer, sistemik inflamasyonun göstergesi olan parametreler ile birlikte birçok hormon miktarında değişme olur (4). Ayrıca, uzun süreli uykusuzluk durumunda, insanlarda hoş görülmeyen, sağlıksız davranışlar ve yeme bozuklukları başgöstermektedir (6). Klinik olarak uyku yoksunluğu

bulunan kişilerde; depresyon, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür (6,7). Uyku deprivasyonu özel bir grup insanla sınırlı değildir. Günümüzün yaşam koşullarına adapte olabilmek için uyku kısıtlılığına gidilmesi cinsiyet farkı olmaksızın, dünyada milyonlarca yetişkin ve hatta çocuk davranışında görülmektedir.

Birçok epidemiyolojik çalışma, uyku süresinin kısalması ile artan ölüm oranları arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (33,34). Bu çalışmalar, normal uyku saatlerinden sapmaların mortaliteye neden olan tüm sebepleri arttırdığını göstermişlerdir (5). Başka bir çalışmada, Patel ve arkadaşları, günde 6-7 saat arası uyuyan kadınların mortalite riskinin düştüğünü göstermişlerdir (8).

Uyku süresi ile nöroendokrin ve immün sistem değişimleri arasında ilişki bulunduğu bilinmektedir. Van Leeuwen ve arkadaşları, uyku deprivasyonu sonucunda değişen interlökin düzeyleri ve kardiyovasküler risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada; risk göstergesi IL-6, IL-7 ve IL-17 düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (35). Bir başka çalışmada ise, uyku süresi ile interlökin sekresyonu arasında ilişki bulunduğu, akut uyku deprivasyonunun gün içinde interlökin-6 düzeylerini arttırarak somnolans ve yorgunluğa yol açtığı gösterilmiştir (36). Redwine ve arkadaşları, kronik insomni tanısı almış 11 denekte, insomni ile TNF- α ve IL-6 düzeyleri arasında ilişki olduğunu, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin gece ve gün içi salgılanmalarındaki değişikliğin, gün içinde yorgunluk ve performanstaki düşüşün nedeni olabileceğini ortaya koydular (37).

Sackner ve ark. ilk kez, uyku deprivasyonunun, sistemik arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (38). Gangwisch ve ark. 647 deneği 10 yıl boyunca izledikleri çalışmalarında, her gece 5 saat uyuyan kişilerde hipertansiyon riskinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (39). Bu konuda yapılan başka bir çalışma ise; 6 sağlıklı erişkinde uygulanan akut uyku deprivasyonu sonucunda katılımcıların diyastolik kan basıncının normal uykuya kıyasla anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (40). Uyku süresi ve hipertansiyon ilişkisini inceleyen, 35-55 yaş arası 10,308 kişinin katıldığı bir çalışmada ise, uyku süresi ile hipertansiyon gelişim riski bakımından kadınların erkeklerden daha yüksek risk taşıdığı ortaya konulmuş (41).

Yapılan araştırmalar, uyku deprivasyonu ile dislipidemi arasında da ilişki olduğunu göstermiştir. Yaşları 57 ile 97 arasında değişen 768 kişide gerçekleştirilen Rotterdam çalışmasında, deneklerin uyku süreleri aktigraf kullanılarak ölçülmüş ve sonuçta uyku süresi ve uyku kalitesinin yüksek kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (42). Kaneita ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada, kişisel uyku süresi ile yüksek serum

trigliserid, düşük HDL kolesterol veya yüksek LDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 20 yaş ve üzeri 1,666 erkek ve 2,329 kadında yapılan çalışmanın sonucunda, günlük 5 saat veya daha az ya da günlük 8 saat veya daha fazla uyuyan kişilerde, yüksek serum trigliserid düzeyleri veya düşük HDL kolesterol düzeylerine rastlamışlardır (43).

Uyku Kaybı ve Diyabet İlişkisi

Yapılan araştırmalar, günümüzde uyku-uyanıklık siklusunun son derece sıkı bir hipotalamik kontrol altında olduğunu ve meydana gelen değişimlerin diğer sistemleri de etkilediğini göstermiştir. Bu karşılıklı etkileşim, uzun zamandır merak edilen “neden daha az uyuyan insanlar daha fazla yemek yeme ihtiyacı hissederler” ya da “yemek yemek neden uykuya eğilimi arttırır?” sorularının yanıt bulmasına yardımcı olabilir. Uyku süresindeki azalmanın karbonhidrat metabolizmasını etkilediği ve glukoz toleransını bozduğu araştırmalarla belirlenmiştir (10).

Robin ve arkadaşları, 1959 yılında yaptıkları çalışmada, 8 sağlıklı genç erişkin ve 16 diyabetik genç erişkinin, saat saat kan glukozunu ölçmüşler ve sonuçta, sağlıklı erişkinlerde kan glukozunun sabit şekilde seyrederken, diyabetik olan katılımcıların uyku sırasında kan glukozunda düzensizlikler olduğunu görmüşler (44). Spiegel ve arkadaşlarının 1999 yılında 11 genç erkek katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada araştırmacılar, katılımcıların ilk olarak, 3 gece boyunca 8 saat uykunun ardından, 6 gece boyunca her gece 4'er saat ve yine 6 gece boyunca her gece 12'şer saat uyumalarına izin vermişler. Prosedür boyunca, her aşama için intravenöz (i.v.) GTT uygulanan çalışmanın sonucunda, uyku kısıtlılığı yapılan dönemde, glukoz toleransının azaldığını göstermişlerdir (10). Donga ve ark. tek gecelik uyku deprivasyonunun ardından endojen glukoz üretiminin arttığını, glukoz dönüşüm oranının azaldığını ve sonuçta insülin direnci oluştuğunu bildirmişlerdir (45). Yapılan bir başka çalışma, deneysel olarak uygulanan uyku kısıtlılığının insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (46).

ADİPOKİNLER, UYKU VE *DIABETES MELLİTUS*

Bağ dokunun bir çeşidi olan adipoz doku, adipositlerden oluşur. Adipoz dokunun enerji ve çeşitli vitaminleri depolama, fiziksel koruma, destek, termogenezis gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden çeşitli proteinler sentezlenir ve salınır. Bu maddelerin çeşitli otokrin, parakrin ve endokrin işlevleri olduğu görülmüştür. Araştırmalar, yağ dokudan salgılanan sitokinlerin, çeşitli metabolik olayları

düzenlemede etkin olduklarını, karbonhidrat metabolizması ve buna bağlı olarak obezite, metabolik sendrom ve diyabet gibi hastalıkların patogenezinde önemli roller üstlenebildiklerini göstermiştir.

Resistin ve *Diabetes Mellitus*

2001 yılında Mitchell Lazar ve çalışma grubu tarafından tanımlanan resistin, adipoz dokudan sentezlenen ve salgılanan adipokinlerden biridir. Resistin ismini almasının nedeni farelere resistin uygulanmasının insülin direncine yol açtığı gözlenmesidir. Resistin infüzyonunun hepatik insülin direncini indüklediği, sonuç olarak glukoneogenezin önlenerek glikogenolizi arttırdığı görülmüştür (47). Araştırmalar, resistinin insülin direncinde görev aldığını ortaya koymuştur (48). Antiresistin verilmesinin glukoz seviyesinin ve beraberinde hepatik glukoz üretiminin hızlıca düştüğü görülmüş. Bu sonuçlar resistinin, Akt (Protein kinaz B) ve GSK3 (Glikojen sentaz kinaz-3) fosforilasyonlarını inhibe ederek hepatik insülin direncine sebep olabileceğini düşündürmüştür (49). Yapılan çalışmalar, resistin düzeyinin yaş ve vücudun durumuna göre değiştiğini göstermiştir. İnsanlarda serum resistin düzeyleri obez kişilerde, zayıf kişilere oranla yüksek bulunmuştur (50). Obez kişilerin adipoz dokusunda resistinin gen ekspresyonu, yüksek miktarlarda bulunmuştur (51). İnsanlarda resistin primer olarak monosit/makrofaj sistemi tarafından salgılanır. Yapılan çalışmalarda, monositlerden salgılanan resistin düzeyleri ile sistemik salgılanan resistin düzeylerinin, şişman katılımcılarda ve normal kilodaki kontrollere benzer olduğu gözlenmiştir (52). Banerjee ve ark. resistinin karbonhidrat metabolizmasıyla da ilgili olduğunu ve insülin direncini arttırdığını göstermişlerdir (53). Bu sonuçlar, resistinin insanlarda insülin direnci ve inflamasyon sürecini desteklediğini; insan resistininin, insülin direnci ile obezite, T2DM ve ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıklarla bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur.

Resistin geninin hipotalamusta da ifadesi olduğu ve hipotalamik nöronlarda da aktivasyon gösterebileceği yapılan çalışmalarla öne sürülmüştür (54,55). İnsanlarda resistin mRNA'sının, abdominal yağ dokuda diğer yağ dokularından daha yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir (56). İnsanlar üzerinde yapılan bazı deneyler, resistin hormonu ifadesinin, normal insanlarda ve T2DM'lilerde ya da insülin direncine sahip kişilerde farklı olmadığını göstermekle beraber, son zamanlarda yapılan genetik çalışmalar resistin, insülin direnci ve obezite arasında ilişki olduğu görüşünü güçlendirmektedir (50). İnsanlarda insülin direnci ve resistin gen ifadesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (57). Ayrıca resistinin, insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını uygun şekilde yöneterek, T2DM gelişiminde rol oynadığı

düşünülmektedir. Bazı araştırmalar, resistinin, obezite ve insülin direncindeki rolünün tartışmalı olduğunu öne sürmekle beraber, farklı çalışmalar, insülin direnci ile BMI arasında pozitif bir ilişki olduğunu (48,58); diğerleri ise BMI ile insülin duyarlılığı arasında ilişki olmadığını öne sürdüler (51,59). Dolaşımdaki resistinin yüksek düzeyleri glukoz intoleransına katkıda bulunur; hiperinsülinemi, karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokudaki bozulmuş insülin sinyaliyle ilişkilidir (60,61). Glikojen metabolizmasına resistin etkisinin T2DM gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (62).

Visfatin ve *Diabetes Mellitus*

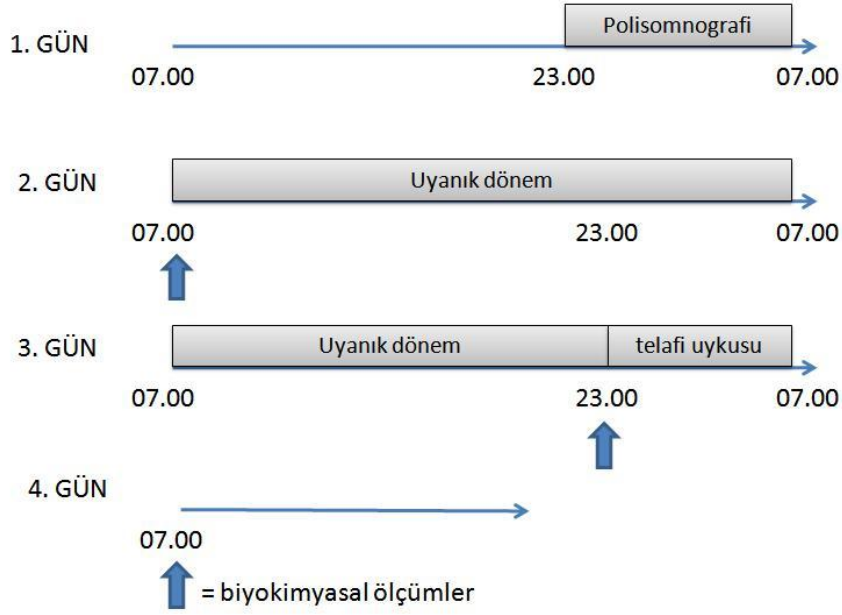
Visfatin hormonunun visseral beyaz yağ dokudan salgılandığı ilk kez Fukuhara ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (63). Visfatinin önemli pro-inflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Visfatinin; obezite ve insülin direnci gelişimini azaltıcı etkileri bulunduğu ve dolaşımdaki visfatin düzeylerinin visseral yağ kitlesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (63). Visfatinin en önemli etkisi insülinin etkisiyle benzerlik gösterir, kan glukoz düzeyini düşürür. Araştırmalar, visfatinin sentez ve salınımının glukokortikoidler, TNF α , IL-6 ve büyüme faktörleri tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Mc Gee ve arkadaşları visfatin düzeylerinin, T2DM'lilerde yüksek olduğunu, Rosiglitazon (RSG) tedavisinin T2DM'lilerde artmış visfatin düzeylerini düşürdüğünü, visfatin gen ifadesini insülinin arttırıp RSG'nin azalttığını bildirmişlerdir (64). Fukuhara ve ark. i.v. visfatin enjeksiyonunun, 30 dakikada plazma glukozunu anlamlı olarak düşürdüğünü, insülin dirençli farelere visfatin enjeksiyonunun ardından, visfatinin insülin reseptörüne bağlanarak, insüline benzer etkiler sergilediğini ve kan glukozunu düşürdüğünü bildirmişlerdir (63). Obezite ilişkili insülin direnci deneysel modelinde, serum visfatin düzeylerinin obezitenin gelişimi boyunca yükseldiği, morbid obezitede ağırlık kaybı sonrası, plazma visfatin düzeyinin de azaldığı gösterilmiştir (50). Obezite gelişiminde visfatinin artması, insülin direnciyle ilişkili görünmektedir. Çalışmalar, obezite ve T2DM hastalarında visfatin ekspresyonu ve salınımının arttığını, visfatinin plazma konsantrasyonlarının, hasta kişilerde, sağlıklı kişilerden yüksek olduğunu göstermiştir (63). Grandner ve ark. visfatinin insülin reseptörlerini aktive ederek, insülin duyarlılığında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (65). Yapılan bir başka çalışmada, insanlarda dolaşımdaki visfatin konsantrasyonunun, aşırı besin alımını baskılayabileceği gösterilmiştir (66). Visfatin düzeylerinin metabolik sendroma katkısı hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalar visfatinin metabolik sendromu arttırıcı etkisinden söz ederken (50); bazıları metabolik sendrom gelişimini azalttığını öne sürmüşlerdir (67,68).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Çalışma, 18-33 yaş arası, herhangi bir hastalığı bulunmayan, düzenli uyku alışkanlıklarını sürdürebilen, herhangi bir ilaç kullanmayan 12 gönüllü katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 23 gönüllü katılımcı yer almış ancak katılımcılardan çalışmanın protokolüne uyum sağlayamayanlar dışlanarak, 12 katılımcı ile çalışma sonuçlandırılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerin “Bilgilendirilmiş olur” (Ek-2) onamları alınmış ve dahil oldukları çalışma prosedürü hakkında bilgilendirilmişlerdir. Bu çalışma için yerel etik kurul onayı alınmış (Ek-1) ve çalışma Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından **TÜBAP-2009/70** no ile desteklenmiştir.

Çalışma akut uyku kaybının glukoz homeostasisi üzerine etkilerini belirlemek üzere gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle katılımcıların fizik muayene ve anamnezleri Fizyoloji Anabilim Dalı’nda alınmış, ardından, uyku laboratuvarında önce uykululuk skorunun değerlendirilmesi için Epworth uyku analizi yapılmıştır. Bu prosedürün tamamlanmasını takiben katılımcıların bir gece uyku ve bozuklukları merkezinde kalmaları sağlanarak PSG (polisomnografi) kayıtları alınmış ve yorumlanmış; herhangi bir uyku sorunu bulunmayan katılımcıların, yapılacak ilk grup biyokimyasal analizlerin ardından 40 saat akut uykusuzluk protokolüne alınmalarına karar verilmiştir.



Şekil 3. Çalışma Protokolü

Poligrafik Uyku Tetkiki

Bu tetkikin yapılması için TÜBAP-717 no.lu araştırma projesi ile kurulan Uyku Laboratuvarı kullanılmıştır. Poligrafik uyku çalışması bilgisayarlı kayıt sistemi (Compumedics 44E) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uyku evrelerinin belirlenmesi için iki kanal EEG (C4-A1 ve C3-A2), iki kanal EOG (sağ ve sol göz) ve çene EMG'si kayıtları alınmıştır. Ayrıca uykuda solunum bozukluklarının saptanması için oro-nazal hava akımı, horlama sesi, toraks ve abdomen hareketleri, nabız oksimetresi kanalları da kullanılmıştır. Uykusuzluk prosedürü boyunca uyku-uyanıklık dönemlerinin doğru değerlendirilebilmesi için, gönüllülere aktigraf cihazı takılmış, böylece uyanıklık ve aktivite düzeyinin kantitatif olarak ölçülebilmesi sağlanmıştır. Aktigraf cihazları katılımcılara 40 saat uykusuzluk prosedüründen 1 gün önce verilerek, prosedürün hemen öncesindeki uyku düzeni de izlenebilmiştir.

Kullanılan Cihazlar

PSG kayıt sistemi	: Compumedics 44E, Victoria, Australia
Aktigraf	: Respironics Actiwatch 2, Germany
Soğutmalı Santrifüj	: MPW 350R, Polonya
Glukoz ölçümü	: Advia 1800/Siemens, Germany
İnsülin Ölçümü	: Immulite 2000/Siemens, Germany
Derin Dondurucu	: Thermo Elektron Corporation, USA

Spektrofotometre : Biotek μ Quant-MQX200, Switzerland

Kullanılan Kitler

Visfatin : Product Name: Human Visfatin Elisa kit Catalog No:SK00121-01 Lot No: 20110780 Formulation: 96T/ADIPOBIOSCIENCE, USA.

Resistin : Product Name: Human Resistin Elisa kit Catalog No: ER1001-1 Lot No: 11571106 Formulation: 96T /ASSAYPRO, USA.

İnsülin Immulite 2000, Catalog No: LINC1-2, Lot No: 407, Germany.

Glukoz Siemens/Advia Chemistry Gluo R1, Lot No: 264827 REF: 10492319, Germany.

Biyokimyasal Çalışmalar

Alınan anamnezler, fizik muayene ve PSG tetkiki sonucunda herhangi bir uyku hastalığı bulunmadığı belirlenen katılımcılar, 40 saatlik uykusuzluk prosedürü için hazırlanmışlardır. Sabah 07.00'da başlayacak olan uykusuzluk periyodunun başında katılımcıların kan örnekleri alınmış ve kendilerine glukoz toleranslarının değerlendirilmesi amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında OGTT yapılmıştır. Bu test dahilinde katılımcılardan 0.saat, 1.saat ve 2.saatte olmak üzere toplam 3 kez kan alınarak sonuçları kaydedilmiştir.

Katılımcılardan alınan kan örneklerinin tümü Trakya Üniversitesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Katılımcılardan alınan kan örneklerinde; insülin, resistin ve visfatin değerleri ölçülmüştür. Katılımcıların kan glukoz düzeylerinde bulunan herhangi bir anomalinin çalışmayı etkilemesi olası olduğundan, OGTT sonuçlarının normal düzeyde olmasına dikkat edilmiş, normal değerlere sahip olmayan katılımcıların çalışmaya dahil edilmemesine özen gösterilmiştir. Tüm katılımcıların kan glukoz düzeyinin normal değerleri 8-10 saatlik açlık sonrasında 60-100 mg/dL arasında bulunmuştur.

Kan glukoz düzeyleri glukoz oksidaz metodu ile (Advia 1800/Siemens, Germany) ve insülin ölçümleri kimyasal immün assay metodu ile (Immulite 2000/Siemens, Germany) gerçekleştirilmiş, rutin parametreler olmaları nedeniyle, hizmet alımı şeklinde çalışılmışlardır.

Katılımcıların kan örneklerinin alınması ve oral glukoz tolerans testlerinin tamamlanmasının ardından 40 saatlik protokol başlatılmış ve kişiler günlük işlerini sürdürmek

üzere serbest bırakılmışlardır. Katılımcıların taleplerine göre, geceyi uykusuz geçirmelerine yardımcı olma amacıyla ve uyumalarının önlenmesi için çeşitli aktiviteler düzenlenmiştir. Bunlar arasında; film izleme, çeşitli masa oyunları (tabu, monopoly, iskambil oyunları, okey, satranç vb.), kitap okuma, müzik dinleme/şarkı söyleme ve sessiz sinema gibi aktiviteler bulunmaktadır. Bazı katılımcılar uykusuzluk periyodu boyunca ders çalışmayı veya bilgisayar oyunları oynamayı tercih etmişlerdir.

Uykusuzluk periyodu bitiminin hemen ardından (40 saat sonrasında, 23:00'da) ikinci biyokimyasal ölçümler için katılımcılardan tekrar kan alınmış ve telafi uykusu uyumalarına izin verilmiştir. Telafi uykusu boyunca da aktigraflar katılımcılarda kalmaya devam etmiş, böylece prosedür süresince tüm uyku düzenleri izlenebilmiştir. Telafi uykusu ardından katılımcılar serbest bırakılmışlardır.

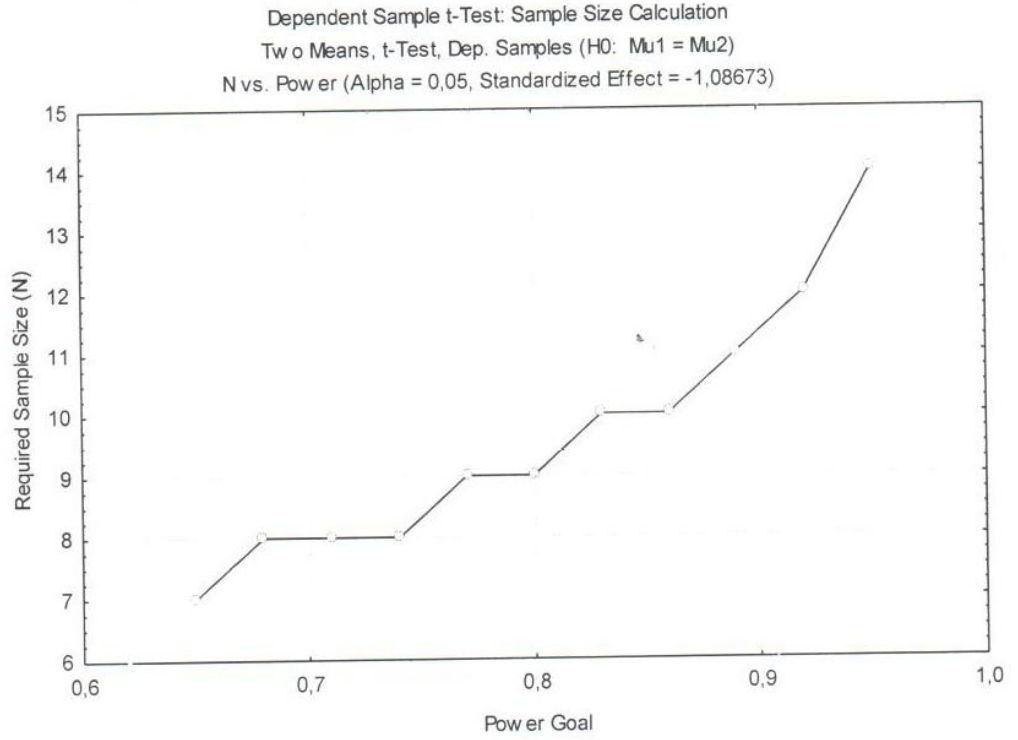
Kan örneklerinden uykusuzluk öncesi ve sonrasında değerlendirildiği insülin, resistin ve visfatin parametreleri, araştırmanın sonunda toplu olarak çalışılmıştır. Bu amaçla sarı kapaklı tüplere alınan kan örnekleri +4°C'de; insülin için 3000xg'de 15 dk; resistin 2000xg/10 dk ve visfatin için 1000xg/20 dk. santrifüj edilmişler ardından serumları alınıp, endopforlara konularak resistin ile insülin -80°C, visfatin ise -18°C'de, Elisa yöntemi ile çalışılana dek muhafaza edilmişlerdir. Resistin (Product Name: Human Resistin Elisa kit Catalog No: ER1001-1 Lot No: 11571106 Formulation: 96T /ASSAYPRO, USA) ve visfatin (Product Name: Human Visfatin Elisa kit Catalog No:SK00121-01 Lot No: 20110780 Formulation: 96T/ADIPOBIOSCIENCE, USA) ölçümleri, proje kapsamında alınan kitlerle çalışılmıştır. Alınan kitler, çalışma yapılincaya kadar Human Resistin Elisa Kit: 2-8°C'de; Human Visfatin Elisa Kit: 2-8°C'de muhafaza edilmişlerdir. Tüm katılımcıların örneklerinin alımı tamamlandığında, Trakya Üniversitesi Merkez Laboratuvarında Elisa yöntemi ile (cihaz: Biotek µQuant-MQX200, Switzerland) toplu olarak çalışılmıştır.

Araştırma sonunda katılımcıların HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment) indeksleri de hesaplanarak insülin dirençlerinin durumu değerlendirilmiştir. HOMA-IR değeri, en az 8-10 saatlik açlık insülin testi ile beraber açlık kan glukozu testi yapılarak hesaplanır. İnsülin Resistansı Formülü ise şu şekildedir:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz (mmol/l)} \times \text{Açlık İnsülin (mU/l)} / 22,5$$

HOMA-IR skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci bakımından pozitif (HOMA-IR[+] olarak değerlendirilir. Türk erişkin popülasyonunda HOMA-IR değerleri $2,99 \pm 1,75$ olarak bildirilmiştir (69).

İstatistiksel Analiz



Şekil 4. Güç analizi sonuçları

Çalışmaya başlanmadan önce yeterli/gerekli gönüllü sayısının belirlenebilmesi için Biyoistatistik Anabilim Dalı ile güç analizi çalışması yapılmıştır. (Şekil 5). Glukoz homeostasisi için en önemli göstergelerden bir açlık plazma insülin düzeyi, açlık kan glukoz düzeyinin bir işlevi olarak HOMA-IR hesaplanan insülin direncidir. Türk erişkin popülasyonunda HOMA-IR değerleri $2,99 \pm 1,75$ olarak bildirilmiştir (69). İnsülin direnci vardır diyebilmek için HOMA-IR değerinin 4,00'un üzerine çıkması gerektiği için yaptığımız güç (power) analizinde, (%50 artışı saptayabilmek için) %90 güçle çalışmak için en az 11 katılımcı gerektiği ortaya konulmuştur. Bu nedenle çalışma grubu 12 kişi olarak belirlenmiştir.

Katılımcılardan alınan kan örneklerine biyokimyasal analizlerin yapımının tamamlanmasının ardından elde edilen verilere istatistiksel işlemler uygulanmıştır. İlk olarak dataların ortalama, minimum-maksimum değerleri ve standart sapmaları hesaplanmış, ardından verilere non-parametrik istatistiksel hipotezlerin test edilmesinde, aralarında ilişki bulunan iki örneğin karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi (Wilcoxon signed ranks test) uygulanmıştır. Sonuçlar, şekil ve tablolar halinde verilmiştir.

BULGULAR

Kırk saat akut uyku kaybının glukoz homeostasisine etkisinin incelendiği çalışmada, çalışma prosedürü nedeniyle sağlık sorunu yaşayan katılımcı görülmedi. Çalışma süresince 40 saatlik uykusuzluk süresini tamamlayamayarak çalışmadan ayrılan katılımcılar ile çalışma prosedürüne uymayan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı ve çalışmada buldukları sürece elde edilen verilerine yer verilmedi. Yapılan istatistiksel analizde katılımcıların demografik, antropometrik, polisomnografik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldı. Tablo 6'da katılımcıların demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri görülmektedir.

Tablo 6. Çalışma grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri

	Ortalama	Standard sapma	Ortanca	Aralık
Yaş, yıl	24,5	4,4	22,5	20-31
Boy, cm	167,5	6,4	166,0	160-183
Kilo, kg	66,8	12,9	69,0	48-84
BMI, kg/cm²	23,7	4,1	23,0	17-29
HOMA-IR	2,47	1,80	2,28	0,4-6,8

HOMA-IR: Homeostatik model insülin direnci, **BMI:** vücut kitle indeksi

Katılımcıların tümü genç erişkin sınıfına uymaktadır ve tümünün boy ve kiloları normal sınırlardadır. Katılımcılar arasında çalışmayı etkileyebilecek herhangi bir fiziksel ya da tıbbi rahatsızlığı bulunan kişiler ile HOMA-IR indeksi normal sınırların dışında bulunan denekler çalışmamızda yer almamışlardır.

Tablo 7 ve Tablo 8’de çalışmaya katılan gönüllülerden her birinin OGTT sonuçları ve HOMA indeksleri verilmiştir. Katılımcıların OGTT sonuçları ve her biri için hesaplanan HOMA değerleri normal sınırlar içinde olup, glukoz intoleransına rastlanmamıştır.

Tablo 7. Oral Glukoz Tolerans Testi ve HOMA-IR Değerleri

Denek	0.saat	1.saat	2.saat	HOMA-IR
1	92	128	77	2,4
2	100	106	85	6,8
3	92	110	110	2,9
4	93	100	80	5
5	101	110	69	2,1
6	72	125	90	0,35
7	96	127	128	1,96
8	104	110	99	2,8
9	90	63	99	2,4
10	79	143	105	0,38
11	88	88	74	2,16
12	95	125	97	0,4

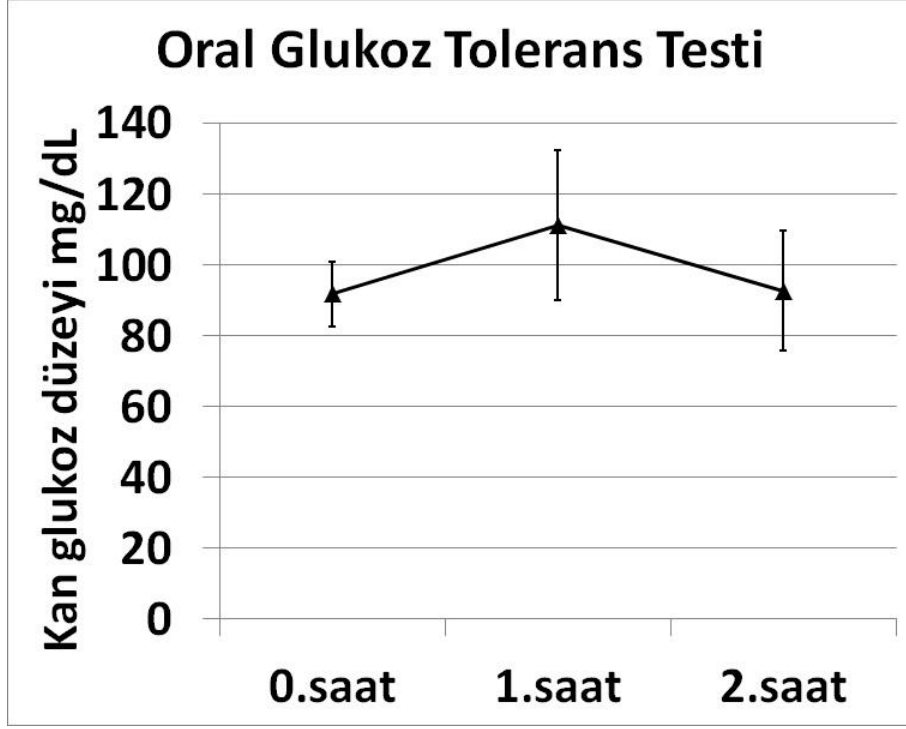
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, **HOMA-IR:** Homeostatik model insülin direnci.

Tablo 8. Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçları

	Ortalama	Standard sapma	Ortanca	Aralık
OGTT 0. saat	91,8	9,0	92,5	72,0-104,0
OGTT 1. saat	111,2	21,1	110,0	63,0-143,0
OGTT 2. saat	92,7	17,0	93,5	60,0-128,0

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi.

Katılımcıların glukoz toleranslarını değerlendirme amacıyla uygulanan OGTT prosedürüne göre, katılımcılara glukoz verilmesinin ardından 0. saat, 1. saat ve 2. saat kan glukoz değerlerine ait glukoz toleransı değişim eğrisi şekil 5’te verilmiştir. Katılımcıların, glukoz alımını izleyen 2 saatlik takip süresi boyunca, glukozu verdikleri yanıtın normal sınırlar dahilinde olduğu görülmüş ve glukoz intoleransına rastlanmamıştır.



Şekil 5. Çalışma grubunun ilk değerlendirmesinde yapılan oral glukoz tolerans testi sonuçları. Gönüllülerin hiçbirinde glukoz intoleransı görülmedi.

Çalışma grubunun polisomnografik kayıt ile belirlenen uyku özelliklerine ait ortalamalar ve aralıklar Tablo 9'da yer almaktadır. Buna göre katılımcıların toplam uyku süreleri, her bir uyku etabının süresi, katılımcıların uyku etkinliklerinin yüzdeleri değerlendirilmiş ve tümünün normal düzeylerde seyrettiği saptanmıştır. Yapılan polisomnografik kayıta katılımcıların oksijen satürasyonları da gece boyunca izlenmiş ve satürasyonların normal düzeylerde seyrettiği belirlenmiştir. Oksijen satürasyonları 90'ın altına inen katılımcı bulunmamaktadır. PSG tetkiki sonucunda tüm gönüllülerin uyku hastalıkları yönünden sağlıklı oldukları ve herhangi bir uyku hastalıklarının olmadığı gösterilmiş oldu.

Tablo 9. Çalışma grubunun polisomnografik kayıt ile belirlenen uyku özellikleri

	Ortalama	Standard sapma	Ortanca	Aralık
Toplam uyku süresi, dak	269,9	103,2	300,0	77-401
Uyku etkinliği, %	80,5	12,7	84,5	56,9-96,9
Evre 1, dak	10,3	2,8	10,5	6,0-16,0
Evre 2, dak	165,0	47,5	164,0	98,0-234,5
Evre 3, dak	94,3	34,4	95,5	41,5-150,5
REM, dak	45,2	15,2	49,7	22,0-66,0
SaO₂, %	95,9	2,0	96,0	90,0-98,0

Katılımcıların her birinin uyku etaplarının süreleri dakika olarak Tablo 10'de verilmiştir. Her bir katılımcının, kendisine ait tüm uyku evrelerini normal süreleri içinde uyuduğu görülmüştür. Buna göre, katılımcıların her birinin normal ve sağlıklı uyku etkinliklerini sürdürebildikleri izlenmiştir.

Tablo 10. Polisomnografi sonucunda uyku evrelerinin dakika cinsinden süreleri

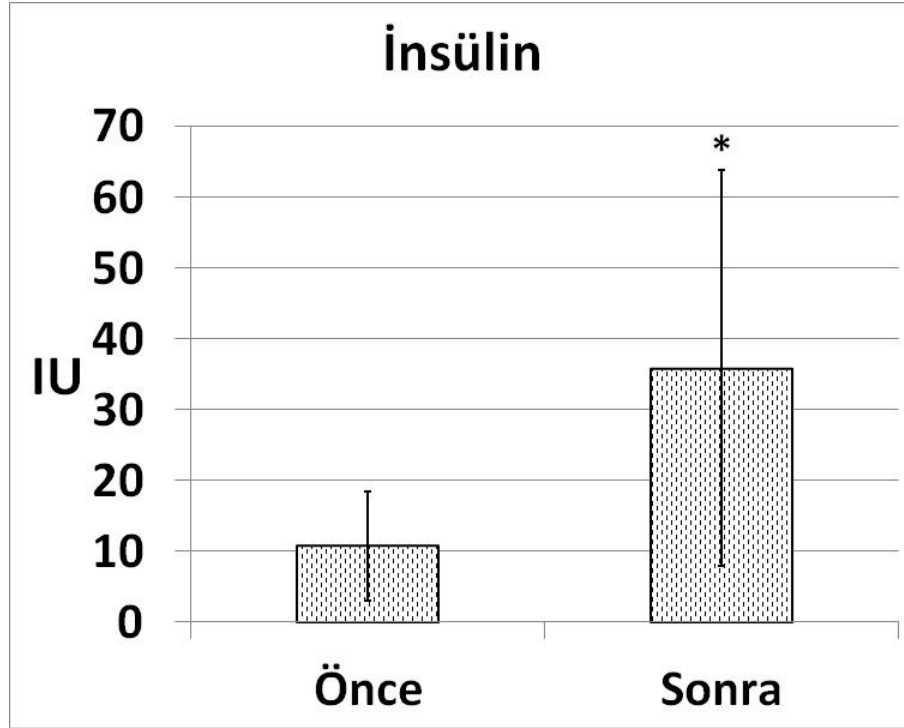
Denek	Evre 1	Evre 2	Evre 3	REM
1	7,5	221,5	133,5	54
2	8,5	188,5	150,5	53,5
3	13,5	110	91	22,5
4	6	229	46,5	49
5	11,5	170	103	28,5
6	7	145	135	48
7	16	107	104,5	66
8	10,5	170	61,5	22
9	11	98	41,5	50,5
10	9,5	158	89,5	56,5
11	10,5	145,5	100	31,5
12	12,5	237,5	76	61,5

Tablo 11’de katılımcıların biyokimyasal ölçüm sonuçlarına yer verilmiştir. Buna göre insülin, resistin ve visfatinin uykusuzluk periyodu önce ve sonrasındaki değişim değerleri aşağıda görülmektedir.

Tablo 11. Kırk saat uykusuzluk periyodu önce ve sonrasında biyokimyasal değişimler

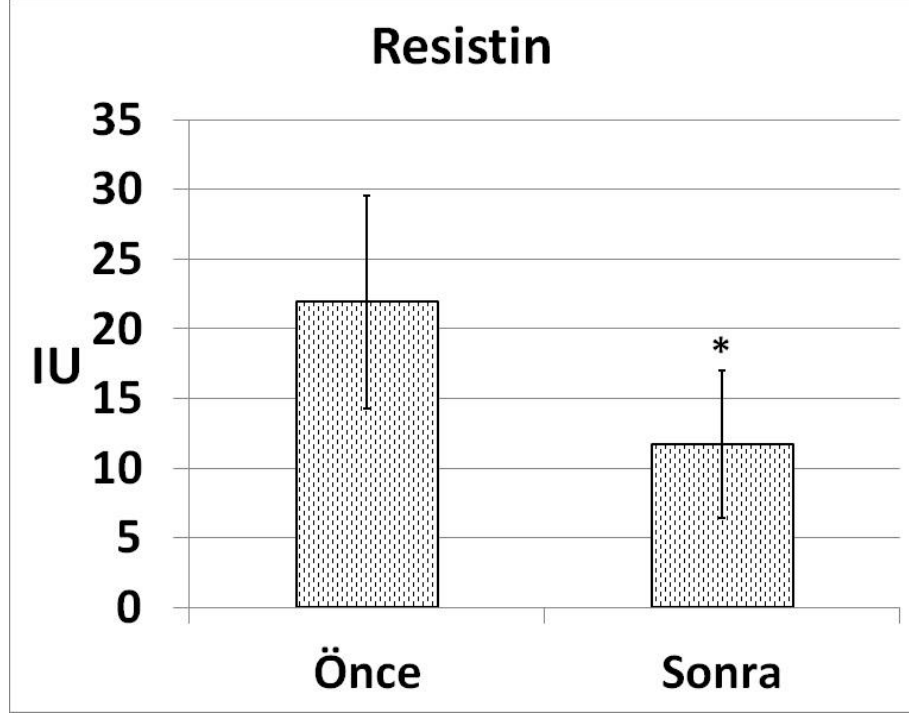
Parametre	Ortalama		St. sapma		Ortanca		Aralık	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
İnsülin(IU)	10,75	35,98	7,75	27,96	10,48	35,40	28-2	98-4
Resistin(IU)	21,94	11,71	7,65	5,31	20,84	12,83	38-13	19-3
Visfatin(IU)	6,29	5,43	3,31	5,08	5,96	4,50	14-1	17-0,2

Tablo 11’de sayısal sonuçları ve Şekil 6’da grafik gösterimi verilen insülin değerleri göz önüne alındığında, 40 saat uykusuzluk sonrası kan insülin değerlerinde, uykusuzluk periyodu öncesine oranla anlamlı şekilde ($p=0,002$) artma gözlenmiştir.

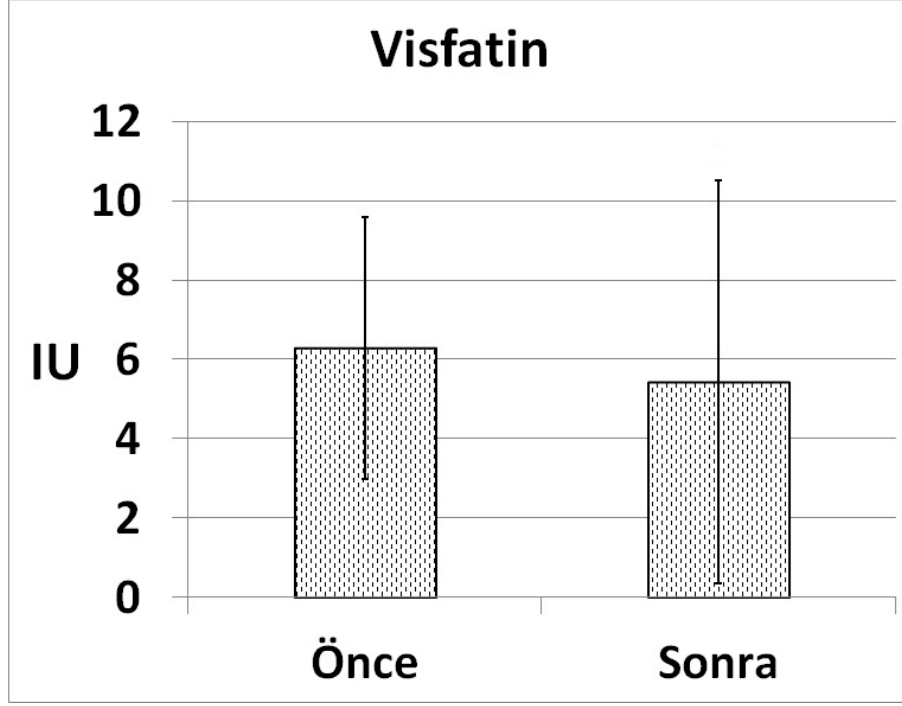


Şekil 6. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde 40 saat uykusuzluk öncesinde ve sonrasında ortalama kan insülin değerlerinin karşılaştırılması. * $p=0,002$

Çalışmada 40 saat uykusuzluk öncesi ve sonrasında elde edilen kan örneklerinin resistin ölçüm sonuçları Tablo 11 ve Şekil 7’de gösterilmiştir. Buna göre 40 saat uykusuzluk periyodu sonrası, uykusuzluk periyodu öncesi ile karşılaştırıldığında resistin değerlerinde anlamlı düşme görülmektedir ($p=0,002$).



Şekil 7. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde 40 saat uykusuzluk öncesinde ve sonrasında ortalama kan resistin değerlerinin karşılaştırılması. * $p=0,002$



Şekil 8. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde 40 saat uykusuzluk öncesinde ve sonrasında ortalama kan visfatin değerlerinin karşılaştırılması. *p=0,638

Uykusuzluk periyodu öncesi ve sonrası visfatin düzey ortalamaları Tablo 12’de ve Şekil 11’de verilmiştir. Tablo 11’de uykusuzluk periyodu öncesi ve sonrası visfatin ölçümleri ile Şekil 8’de uykusuzluk periyodu öncesi ve sonrasında visfatin değerlerinin grafik gösterimi verilmiştir. Buna göre, uykusuzluk periyodu öncesi ve sonrası arasında kan visfatin değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (p=0,638).

TARTIŞMA

Bu araştırma, insanlarda, 40 saatlik akut uyku yoksunluğunun glukoz homeostasisine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Kırk saat kesintisiz uykusuzluğun sağlıklı insanlarda kandaki insülin düzeylerini arttırdığını ve resistin düzeylerini azalttığını gösterdik. Bununla birlikte visfatin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Bu bulgular, kısa süreli total uykusuzluğun insülin direncine yol açabileceğini ancak, bu etkinin yağ hücrelerinin bir salgı ürünü olan resistin düzeyleri ile ilgili olmadığını düşündürmektedir.

Kan glukozunun düzenlenmesinde uykunun bir rolünün olabileceğine dair ilk bulgular yayınlandığından bu yana 20 yılın üzerinde süre geçmiştir (70). Sağlıklı bireylerde glukoz toleransı gün boyunca değişiklikler gösterir ve sabah saatlerinde akşam saatlerine kıyasla, dışarıdan verilen glukozu yanıt daha düşüktür. Gece yarısı glukoz toleransı en düşük değerlerini alır (71). Glukoz toleransı, pankreastaki β hücrelerinin insülin salgılama becerisine son derece bağımlıdır. Bu nedenle glukoz toleransının azalması daha yüksek miktarlarda insülin salgılanması ile birliktelik gösterir. Klinikte bu durum azalmış insülin duyarlılığı veya insülin direnci olarak da adlandırılır. Çalışmamızda 40 saatlik uykusuzluğun insülin düzeylerinde hemen hemen 3,5 kat düzeyinde bir artışa neden olduğunu gösterdik. İnsülin direnci T2DM için iyi bilinen bir risk faktörü olmasının yanı sıra, vücutta yağlanmayı arttırarak obeziteye de yol açabilir. Değişen yaşam standartları nedeniyle yetişkinlerin uyku süreleri çok çeşitli varyasyonlar gösterebilmektedir (72). Epidemiyolojik çalışmalar kısa uyku süresi ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Günde 7-8 saat uyuyanlara kıyasla 5 saat veya daha az süre uyuyanlarda 10 yıl içinde semptomatik diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir (73). İsveç'te yürütülen bir başka prospektif çalışmada başlangıçta diyabeti olmayan 1187 erkek ve kadın 12 yıl süreyle izlenmiş ve uykusunu sürdürme zorluğu

çekenler ile 5 saat veya daha az uyku süresi bildirenlerde diyabet gelişme riski anlamlı düzeyde daha büyük bulunmuştur (74). Klindenberg ve ark. akut uyku kısıtlılığının sağlıklı adölesan çocuklardaki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, kısa süreli uyku kısıtlılığının insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlandığını ortaya koymuşlardır (75). Son dönemde yayınlanan 2 çalışmada da uyku süresi ve insülin direnci arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların ilkinde 20-70 yaş arası 854 erkek ve 640 kadın Çinlide kısa uyku süresi ve artmış insülin direnci arasındaki ilişki araştırılmış ancak, vücut yağlılık düzeyi ve diğer potansiyel karıştırıcılar için düzeltme yapıldıktan sonra sadece kadınlar arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulmuştur (76). İkinci çalışmada ise, Birleşik Devletlerde yaşayan 245 siyah ve beyaz adölesan dönemi gönüllülerde, azalmış uyku süresi ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptanmış ve uyku süresinin arttırılmasına yönelik girişimlerin gençlerde diyabet riskini azaltabileceği ileri sürülmüştür (77). Çalışmamız bu epidemiyolojik verilere ilk kez deneysel kanıt oluşturmaktadır.

Uykusuzluğa bağlı gelişebilecek bir insülin direncine yönelik altta yatan mekanizmanın ortaya konulabilmesi için yağ dokusunun salgı ürünlerine odaklandık. Yağ hücrelerinden 50'nin üzerinde madde salgılanmaktadır. Topluca adipokinler denilen bu salgı ürünlerinin bazıları kan glukoz düzeyi üzerine düşürücü etki gösterirken, bazıları da yükseltici yönde etki etmektedir. Çalışmamızda prohiperglisemik olarak resistin ve antihiperglisemik olarak visfatin ölçümleri tercih edildi.

Kırk saat uykusuzluk sonucu sağlıklı bireylerde resistin düzeylerinde anlamlı düşüşler ilk kez bu çalışma ile gösterildi. Uykusuzlukta visfatin düzeyleri de ilk kez bu çalışma ile değerlendirilmiş oldu. Eldeki veriler uykusuzluğa bağlı gelişen insülin direnci eğilimi ve insülin düzeylerindeki artışın resistin ve visfatin ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Tip 2 diyabet hastalarında ve sağlıklı bireylerde, izole yağ hücreleri ve yağ dokusunda yapılan resistin gen ifadesi çalışmalarında, insülin direnci, T2DM ve resistin arasında bir bağlantı saptanamamıştır (78). Erken dönem hayvan çalışmalarında resistinin insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Kronik hiperresistinemi olan farelerde açlık hiperglisemisi ve glukoz intoleransı gösterilmiştir (79). Diğer yandan uyku apne sendromu hastalarında plazma resistin düzeylerinin glukometabolik parametrelerle ilişkili olmadığı gösterilmiş ve resistinin tek başına insülin direnci için bir indikatör olamayacağı ileri sürülmüştür (80). Bizim çalışmamızda da insülin düzeylerinin yükselmesiyle birlikte resistin düzeylerindeki düşüş önceki çalışmalara ait yukarıdaki bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızda, 40 saat uykusuzluğun etkilerini incelediğimiz diğer bir adipokin de visfatin idi. Visfatin düzeylerinde hafif azalma gözlemekle birlikte bu değişim istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmedi. Visfatin, esas olarak viseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. Visfatin yarışmalı biçimde insülin reseptörlerine bağlanabilir. Önceki çalışmalarda T1DM ve T2DM hastalarında visfatin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (83). Visfatin düzeyleri ile uyku süresi arasındaki ilişki çok az sayıda çalışmada ele alınmıştır. Trakada ve ark.'nın uyku apneli hastalarda yaptığı çalışmada total uyku süresi ve visfatin düzeyleri arasında ters korelasyon gösterilmiştir (82). Bunu takip eden çalışmada Hayes ve ark.'ları toplam 561 erişkinde benzer sonuçları tekrarlayarak toplam uyku süresi ile plazma visfatin düzeyleri arasında obeziteden bağımsız olarak güçlü bir negatif korelasyon olduğunu gösterdiler (81). Bu çalışmanın sonuçlarına göre toplam uyku süresindeki her 1 saatlik azalmaya karşı, visfatin düzeylerinde %14'lük bir artış saptandı. Uyku evrelerine göre yapılan analizde REM uyku süresinde her 1 saatlik azalma için visfatin düzeylerinde %31'lik bir artış görüldü (81). Bizim çalışmamızda ise, 40 saat uykusuzluk sonucu plazma visfatin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Önceki iki çalışmada katılımcıların uykusuz bırakılmaları söz konusu değildi. Sadece günlük uyudukları uyku süresinin kısa veya uzun olması söz konusuydu. Bizim çalışmamızda ise, gönüllüler normal uyku uyumaları gereken gece döneminde uykusuz kalmışlardır. Bu yönü ile, yani, kısa süreli uykusuzluğun visfatin düzeylerine etkisini araştırma bakımından literatürdeki ilk çalışmadır. Sonuçta, sağlıklı insanlarda kısa süreli uykusuzluğun plazma visfatin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmayacağını düşünmekteyiz.

Uyku kaybının bedensel işlevler üzerine etkileri konusunda bilgilerimiz halen oldukça sınırlıdır. Uykusuz kalmak günlük harcanan toplam enerji miktarını etkileyebilir. Günlük enerji tüketiminin 3 bileşenden oluştuğunu söyleyebiliriz. Bunlar; istirahat durumunda bazal koşullarda metabolik hız, yemeklerin termik etkisi ve aktiviteye bağlı enerji tüketimidir. Yemeklerin termik etkisi, alınan besinin sindirim, emilim ve metabolizması sonucu harcanan enerjiyi ifade eder ki, bu da toplam enerji tüketiminin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bazal metabolizma ise, sedanter bireylerde toplam enerji tüketiminin yaklaşık %60'ına eşittir. Aktiviteye bağlı enerji tüketimi ise, tüm istemli ve istemsiz aktivitelerimizi kapsar. İnsanların çoğunda aktiviteye bağlı enerji tüketiminin büyük bir bölümü fiziksel egzersiz ile ilişkili değildir. Fakat daha ziyade; yürüme, oturma, merdiven inme-çıkma gibi egzersiz dışı aktiviteye bağlıdır. Tüm bu egzersiz dışı aktivitelere kısaca NEAT (non-exercise activity thermogenesis) adı verilmektedir. İnsanlarda uyku kaybının enerji tüketimi ile ilgili bu 3

bileşene veya toplam enerji tüketimine etkisi doğrudan çalışılmamıştır. Ancak, uyku kaybının bir yandan glukoz metabolizmasında bozukluklara neden olurken diğer yandan da sağlıksız besin tercihleri, gerekenden fazla miktarda besin alımı, fiziksel egzersiz için motivasyon düşüklüğü ve NEAT azalması ile enerji dengesini bozacağı, enerji alımını arttırarak obezite ve bununla ilişkili diğer metabolik bozukluklara neden olabileceği ileri sürülmüştür (2). Uyku kaybının bu etkilerini yağ hücrelerinin salgı ürünleri üzerinden gerçekleştirip gerçekleştirmediği de önemli bir araştırma konusudur. Bulgularımıza göre, bu etkilerin plazma visfatin düzeylerindeki değişimlerle ilişkili olmadığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışma grubu nispeten az sayıda gönüllüden oluşturulmuştur. Daha geniş bir çalışma grubu ile geçerliliği daha yüksek veriler elde etmek mümkün olabilir. Diğer yandan çalışmamıza dahil edeceğimiz gönüllü sayısını belirlerken istatistik danışmanlık hizmeti alarak güç analizi yapıldı ve dahil edilecek gönüllü sayısı bu şekilde belirlendi. Kan örneklerinin toplanmasında ilk örnek sabah saat 08.00 civarında alındı fakat uykusuzluk sonrası kan örnekleri akşam saat 23.00 civarında toplanmış oldu. Ölçümünü yaptığımız biyokimyasal parametrelerin olası sirkadiyen ritimleri bu ölçümleri etkilemiş olabilir. Yaptığımız literatür incelemesinde plazma resistin düzeyleri için böyle bir sirkadiyen ritim ortaya konulmadığını gördük. Diğer yandan visfatin düzeyleri ile ilgili sirkadiyen değişimin bir çalışmada ortaya konulduğunu belirledik (83). Bulgularımız değerlendirilirken sirkadiyen ritim etkisinin göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

Uykusuzluk çalışmalarının tarihsel gidişi incelendiğinde ilk dönem uykusuzluk çalışmalarında uykusuz kalınan sürelerin nispeten daha uzun olduğu ve günümüze yaklaşıldıkça sürenin azaldığı dikkati çekmektedir. 7-8 gün uykusuzluk modellerinden giderek 96 saat, 72 saat, 48 saat ve daha kısa sürelerle düşülmüştür. Çalışmamızda 40 saat sürenin tercih edilmesi, 1 gece ile 2 gündüz süresini kapsamasından dolayıdır. Sabah saat 8.00'de uyanan bir kişinin o gün uyanık kalması, o gece uyanık kalması ve ertesi gün akşam saat 11.00'e kadar uyanık kalmasını kapsamaktadır. Günümüzdeki vardiyalı çalışma ve nöbet sistemleri incelendiğinde bu sürenin bile uzun olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda uykusuzluk süresi olarak 24 saat ile 36 saat arasında bir sürenin seçilmesi gerçek hayatı taklit etme bakımından daha uygun olabilirdi.

Çalışmamızda kısıtlılık oluşturabilecek bir nokta da OGTT'nin sadece başlangıçta yapılmış olması, fakat uykusuzluk periyodu sonunda tekrarlanmamış olmasıdır. Glukoz homeostasisini gösterme bakımından OGTT'nin uykusuzluk sonunda da yapılması daha

uygun olurdu. Ancak, bu test en az 8-10 saatlik açlık sonrasında uygulanan bir testtir. Bizim uykusuzluk modelimizde gönüllülerin uykusuzluk dönemi gece saat 23.00'te tamamlandığı için tüm gönüllüler akşam yemeklerini yemiş ve nispeten tok idiler. Oral glukoz tolerans testi için 8-10 saat açlık koşulunu karşılamıyorlardı.

Sonuç olarak, bu çalışmada ilk defa kısa süreli total uykusuzluğun plazma resistin, visfatin ve insülin düzeyleri ile birlikte glukoz homeostasisi üzerine etkileri araştırılmış ve sağlıklı genç erişkinlerde 40 saat uykusuzluk sonucu insülin ve resistin düzeylerinin arttığı, ancak, visfatin düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir. Bu bulgular, uyku süresi, uykusuzluk, insülin direnci ve şeker hastalığı arasındaki ilişkinin mekanizmasına yönelik önemli katkılar sağlamaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmamızda, 40 saatlik total uyku yoksunluğunun sağlıklı, genç, erişkin bireylerde plazma insülin, resistin ve visfatin düzeylerine etkisi ve kan glukoz homeostasisine etkileri araştırıldı. Elde edilen bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- 1- Sağlıklı genç erişkin insanlarda 40 saat süreli uykusuzluk plazma insülin düzeylerinde anlamlı artışa neden olmaktadır.
- 2- Sağlıklı genç erişkin insanlarda 40 saat süreli uykusuzluk plazma resistin düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olmaktadır.
- 3- Sağlıklı genç erişkin insanlarda 40 saat süreli uykusuzluk plazma visfatin düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olmamıştır.
- 4- Kısa süreli total uykusuzluğun sağlıklı bireylerde insülin direncine neden olduğu düşünülmüştür. Oluşan insülin direncinin plazma resistin düzeylerindeki değişimlerden bağımsız olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür.
- 5- Sadece 1 gece uykusuz kalma sonucunda kan glukoz düzenlenmesinde bozulmalar meydana gelebileceği ve bunun uzun vadede şeker hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Şeker hastalığının son derece yaygın olması ve sağlık bütçelerine önemli bir yük getirmesi nedeniyle, sağlıklı bireylerde sadece uyku süresinin düzenlenmesi ve yeterli düzeyde uykunun alınmasının sağlanması ile şeker hastalığına karşı korunma oluşturulabilme potansiyeli çok önemlidir. Bu çalışma, deneysel olarak insanlarda uykusuzluk modelinde glukoz homeostasisine yönelik değerlendirme yapan ilk çalışmadır.

ÖZET

Sağlıklı genç erişkin bireylerin günde ortalama 7-8 saat uyku ihtiyaçları vardır. Ancak, endüstrileşen ülkelerde vardiya usulü çalışmalar, 24 saat sürdürülmesi gereken sağlık ve güvenlik gibi hizmetler nedeniyle nöbet tutma ya da sosyal yaşam sonucu yeterli düzeyde uyku uyumamaktadır. Uykusuzluğun insan vücut işlevleri üzerine etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Son yıllarda uyku süresinin az olması ile obezite ve diyabet gelişimi arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda, sağlıklı genç erişkinlerde, kısa süreli akut total uyku yoksunluğu ve glukoz homeostasisi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Yaşları 18-32 arasında değişen oniki genç erişkin sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. 40 saat uykusuzluk dönemi öncesinde tüm gönüllülere polisomnografi ve oral glukoz tolerans testi yapıldı ve bazal koşullarda kan örnekleri toplandı. Uykusuzluk sonrası tekrar kan örnekleri alındı ve alınan tüm kan örneklerinde plazma insülin, resistin ve visfatin düzeyleri ölçüldü. Uykusuzluk döneminde katılımcıların uyku uyumadıklarını göstermek için aktigrafi cihazı ile takip yapıldı. Bulgularımıza göre 40 saat süreli total uykusuzluk plazma insülin düzeylerinde anlamlı artış ($p= 0,002$) ve resistin düzeylerinde anlamlı azalmaya ($p=0,002$) neden olurken visfatin düzeylerinde değişim görülmedi ($p> 0,05$). Bu sonuçlar ışığında, kısa süreli total uyku yoksunluğunun insülin direncine neden olarak insülin düzeylerinde artışa yol açtığını ancak, bu artışın adipoz doku ürünlerinden olan resistin düzeylerinde değişim ile ilişkili olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut uyku yoksunluğu, glukoz homeostasisi, resistin, visfatin, insülin

THE EFFECTS OF SLEEP DEPRIVATION ON GLUCOSE HOMEOSTASIS

SUMMARY

Healthy young adult humans need 7-8 hours sleep a day. However, in industrialised countries shift work, round-the-clock services and social life lead to insufficient amounts of sleep. There is little knowledge on the effects of sleep deprivation on bodily functions. Recently, a strong relationship between short sleep duration and obesity/diabetes was shown. In our study, we aimed to investigate the relationship of acute total sleep deprivation and glucose homeostasis in healthy, young, adults. The study included 12 young healthy adult volunteers aged between 18-32 years. Before the 40-hour sleep deprivation period all participants underwent polysomnographic evaluation and oral glucose tolerance test. Blood samples were collected under basal conditions. Following sleep deprivation blood samples were collected again and plasma insulin, resistin and visfatin levels were measured in all blood samples. In order to verify sleep deprivation, we monitored all participants by actigraphy. According to our results, 40 hour total sleep deprivation resulted in a significant increase in insulin levels ($p=0,002$) and a significant decrease in resistin levels ($p=0,002$), whereas plasma visfatin levels remained unchanged ($p>0,05$). In the light of these findings, we suggest that short-term total sleep deprivation may lead to insulin resistance verified by a significant increase in plasma insulin levels independent of plasma resistin which is a secretion product of adipose tissue.

Key words: Acute sleep deprivation, glucose homeostasis, resistin, visfatin, insulin

KAYNAKLAR

- 1- Öztürk L. Yanıtını arayan eski bir soru: Niçin uyuruz? İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2007;70(4):114-121.
- 2- Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Cauter EV. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-178.
- 3- Vetrivelan R, Fuller PM, Yokota S, Lu J, Saper CB. Metabolic effects of chronic sleep restriction in rats. *Sleep* 2012;35(11):1511-1520.
- 4- Kotronoulas G, Stamatakis A, Stylianopoulou F. Hormones, hormonal agents and neuropeptides involved in the neuroendocrine regulation of sleep in humans. *Hormones (Athens)* 2009;8(4):232-248.
- 5- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33(5):585-592.
- 6- AlDabal L, BaHammam A. Metabolic, endocrine and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J* 2011;5:31-43.
- 7- Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32(4):491-497.
- 8- Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, et.al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep* 2004;27(3):440-4
- 9- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et.al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large us sample. *Sleep* 2007;30(12):1667-1673.
- 10- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354: 1435–1439.

- 11- Goldstein BJ, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. Düzey matbaası 2003;15:3-15.
- 12- Kowalska I, Karczewska-Kupczewska M, Adamska A, Nikolajuk A, Otziomek E, Straczkowski M. Serum visfatin is differentially regulated by insulin and free fatty acids in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):293-297.
- 13- Wang P, Xu TY, YF Guan, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovas Res* 2009; 81: 370-380
- 14- Varma V, Yao Borengasser A, Rasouli N, Al E. Human visfatin expression relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:666-672.
- 15- Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med Sci* 2011;7:8-20.
- 16- Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2012;463:139-160.
- 17- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un tıbbi fizyolojisi 23. Baskı Nobel tıp kitabevleri Ltd. Şti. 2011;315-348..
- 18- Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 11. Basım Yüce yayımları A.Ş. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2007:961-970.
- 19- İmamoğlu Ş, Ersoy Özyardımcı C. Diabetes mellitus Multidispliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem 3. Baskı 2009;5-15.
- 20- Joost H-G, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, et.al Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:974-976.
- 21- Wood IS, Trayhurn P. Horizons in nutritional science glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition* 2003;89:3-9.
- 22- Bhagavan NV. Medical biochemistry. Fourth Edition. Academic Press, 2002:485-497.
- 23- Yiğit G. Hematoloji ve endokrin fizyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
- 24- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009;1 Supp:(32)13-61.
- 25- Türker M, Süzmeçelik E. Türkiye ve dünyada rakamlarla diyabet. *Mised* 2010;23-24:62-66.
- 26- Kaynak H, Ardıç S. Uyku fizyolojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2011.

- 27- Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds.), Principles and practice of sleep medicine, Louis Elsevier Saunders. 2011;5th edition:16-26.
- 28- Cirelli C, Huber R, Gopalakrishnan A, Southard TL, Tononi G. Locus ceruleus control of slow wave homeostasis. *J Neurosci* 2005;25:4503-4511.
- 29- Tononi G. Is sleep essential? *PloS Biol* 2008;6(8):1605-1611.
- 30- Wagner U, Gals S, Halder H, Verleger R, Born J. Sleep inspires insight. *Nature* 2004;427:352-355.
- 31- Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA. Sleep deprivation in the rat. *Sleep* 1989;12:68-87.
- 32- Walker P, Piston C, Hobson AJ, Stickgold R. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Cognitive Brain Res* 2002;14:317-324.
- 33- Gradner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: the evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev* 2010; 14(3): 191–203.
- 34- Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Basta M, et.al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the penn state cohort. *Sleep* 2010;33(9):1159-1164.
- 35- Van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, et.al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One* 2009;4(2):4589.
- 36- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, et.al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2603-2607.
- 37- Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3597-3603.
- 38- Sackner MA, Landa J, Forrest T, Greenelch D. Periodic sleep apnea: Chronic sleep deprivation related to intermittent upper airway obstruction and central nervous system disturbance. *Chest* 1975;67(2):164-171.
- 39- Gangwisch JE, Malaspina D, Babiss LA, Opler MG, Posner K, Shen S, et.al. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the national longitudinal study of adolescent health. *Sleep* 2010;33(7):956-961.
- 40- Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, et.al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep* 2003;26(8):986-989.

- 41- Stranges S, Dorn JM, Cappuccio FP, Donahue RP, Hovey KM, Kandala NB, et.al. A population-based study of short sleep duration and hypertension: the strongest association may be in pre-menopausal women *J Hypertens* 2010;28(5):896-902.
- 42- Van den Berg JF, Miedema HM, Tulen JH, Neven AK, Hofman A, Witteman JM, et.al. Long sleep duration is associated with serum cholesterol in the elderly: the rotterdam study. *Psychosom Med* 2008;70(9):1005-1011.
- 43- Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008;31(5):645-652.
- 44- Robin ED, Travis DM, Julian DG, Boshell BR. Metabolic patterns during physiologic sleep: I. blood glucose regulation during sleep in normal and diabetic subjects *J Clin Invest* 1959;38(12): 2229–2233.
- 45- Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et.al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2963-2968.
- 46- Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects *Chest* 2010;137(1):95-101.
- 47- Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et.al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-312.
- 48- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1730 – 1736.
- 49- Li Y, Ding L, Hassan W, Abdelkader D, Shang J. Adipokines and hepatic insuline resistance. *J Diabetes Res* 2013;170532:1-8.
- 50- Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 2013;18:1-12.
- 51- McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN. et.al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2407.
- 52- Bauer S, Neumeier M, Wanninger J, Walter R, Kopp A, Bala M, et.al. Systemic resistin is increased in type 2 diabetic patients treated with loop diuretics. *J Diabetes* 2011,25:377– 381.
- 53- Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et.al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004,303: 1195 –1198.
- 54- Brunetti L, Orlando G, Recinella L, Michelotto B, Ferrante C, Vacca M. Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2004;493:41-44.

- 55- Tovar S, Nogueiras R, Tung LY, Castaneda TR, Vazquez MJ, Morris A, et.al. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):R1-5.
- 56- Morash BA, Wilkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Lett* 2002;526:26-30.
- 57- Walcher D, Hess K, Berger R, Aleksic M, Heinz P, Bach H, et.al. Resistin: a newly identified chemokine for human CD4-positive lymphocytes. *Cardiovasc Res* 2010;85:167– 174.
- 58- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 331– 335.
- 59- Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1 –5.
- 60- Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol* 2005;25:1569 – 1575.
- 61- Shi H, Tzamelis I, Bjorbaek C, Flier JS. Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling. *J Biol Chem* 2004;279: 34733– 34740.
- 62- Qui Y, Nie Z, Lee YS, Singhal NS, Scherer PE, Lazar MA, et.al. Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency. *Diabetes* 2006, 55:3083 – 3090.
- 63- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et.al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-430.
- 64- McGee KC, Harte AL, da Silva NF, Al-Daghri N, Creely SJ, Kusminski CM, et.al. Visfatin is regulated by rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus and influenced by NFkappaB and JNK in human abdominal subcutaneous adipocytes. *PLoS One* 2011;6: e20287.
- 65- Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep* 2013; 2013:5 93–107.
- 66- Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et.al. Nampt/pbef/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007;6:363-375.
- 67- Adya R, Tan BK, Punj A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insight into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008;78:356-365.
- 68- Kloting N, Kloting I. Visfatin gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:1070-1072.

- 69- Gökçel A, Baltalı M, Tarım E, Bağış T, Gümürdülü Y, Karaköse H, ve ark. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003(5):126–130.
- 70- Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991;88:934-942.
- 71- Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997;18:716-738.
- 72- Lucassen EA, Rother KI, Cizza G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann NY Acad Sci* 2012;1264:110-134.
- 73- Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et. al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-384.
- 74- Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12 year follow-up study of a middle aged population. *Diabetes Care* 2005;28:2762-2767.
- 75- Klingenberg L, Chaput JP, Holmbäck U, Visby T, Jennum P, Nikolic M, et.al. Acute sleep restriction reduces insulin sensitivity in adolescent boys. *Sleep* 2013; 36(7):1085-1090.
- 76- Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S, et.al. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins. *Sleep Med* 2011;12:914-919.
- 77- Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, Lee L, Hall M. Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *Sleep* 2012;35:1353-1358.
- 78- Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem and Biophysical Res Com* 2001;285:561-564.
- 79- Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, et.al. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004;53:1937-1941.
- 80- Cherneva RW, Georgiev OB, Petrova DS, Mondeshki TL, Ruseva SR, Cakova AD, et.al. Resistin-the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patient with obstructive sleep apnea. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12:1-10.
- 81- Hayes AI, Xu F, Babineau D, Patel Sr. Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep* 2011;34(2):147-152.
- 82- Trakada G, Steiropoulos P, Nena E et al. Plasma visfatin levels in severe obstructive sleep apnea- hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2009;13(4):349-355.
- 83- Benedict C, Shostak A, Lange T, Brooks SJ, Schiöth HB, Schultes B, et.al Diurnal rhythm of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (nampt/visfatin/pbef):

impact of sleep loss and relation to glucose metabolism J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2):218–222.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Pankreas Bezi Langerhans Adacık Hücreleri	4
Şekil 2. Uyku Dönemlerinin Polisomnografik Görüntüsü.....	13
Şekil 3. Çalışma Protokolü.....	21
Şekil 4. Power Analiz Sonuçları	24
Şekil 5. Çalışma grubunun ilk değerlendirmesinde yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları.....	27
Şekil 6. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde 40 saat uykusuzluk öncesinde ve sonrasında ortalama kan insülin değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 7. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde 40 saat uykusuzluk öncesinde ve sonrasında ortalama kan resistin değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 8. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde 40 saat uykusuzluk öncesinde ve sonrasında ortalama kan visfatin değerlerinin karşılaştırılması	31

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Glukoz Taşıyıcıları	6
Tablo 2. İnsülinin Çeşitli Dokular Üzerine Etkileri	7
Tablo 3. İnsülin Salgılanmasını Arttıran ve Azaltan Faktörler	8
Tablo 4. Glukagon Salgılanmasını Etkileyen Faktörler	9
Tablo 5. Kan Glukoz Düzeyleri.....	11
Tablo 6. Çalışma grubunun demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri.....	25
Tablo 7. Oral Glukoz Tolerans Testi ve HOMA Değerleri.....	26
Tablo 8. Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçları.....	26
Tablo 9. Çalışma grubunun polisomnografik kayıt ile belirlenen uyku özellikleri.....	28
Tablo 10. Polisomnografi sonucunda uyku evrelerinin süreleri.....	28
Tablo 11. Kırk saat uykusuzluk periyodu önce ve sonrasında biyokimyasal değişimler.....	29

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokulu Tekirdağ Süleyman Paşa İlkokulu'nda; ortaokulu Tekirdağ 50. Yıl Orta Okulunda; liseyi Tekirdağ Tuğlacılar Lisesinde tamamladım. 2000 yılında Trakya Üniversitesi Biyoloji Bölümüne girdim. 2005 yılında bu bölümü tamamlayıp 2006 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım. 2008 yılında bu alanı tamamladım ve ardından yine 2008 yılında aynı bölümde doktora eğitimime başladım.

Tezler:

Sıçanlarda Miyoglobinin Akut Böbrek Yetmezliği Oluşumunda Sarımsağın Etkileri (Yüksek Lisans Tez Çalışması;2008,Edirne).

Çalışmalar:

- ❖ Aspirinin Deneysel Miyoglobinin Akut Böbrek Yetmezliğinde Koruyucu Etkileri. Aydoğdu N, Atakan İH, Usta U, Erbaş H, Gurel EE, Yılmaz E, Kaymak K. 32. Ulusal Fizyoloji Kongresi; S-15; 2006,Denizli.
- ❖ Sıçanlarda Miyoglobinin Akut Böbrek Yetmezliği Oluşumunda Sarımsağın Etkileri. Gurel EE, Aydoğdu N, Usta U, Yaprak M, Süt N. 35. Ulusal Fizyoloji Kongresi; P-66; Ankara, 2009.
- ❖ Kısa Dönem Egzersizin İskemi Reperfüzyon Hasarına Bağlı Hemodinamik Yanıtlara Etkisinde Atriyal Natriüretik Peptidin Rolü. Vardar SA, Palabıyık O, Topuz R, Gurel EE, Çalışkan S, Karadağ H. 3. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu; S-1; Adana,2011.

EKLER

Ek 1

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 /08
	PROTOKOL ADI	Uyku Kaybının Glukoz Homeostasisi Üzerine Etkileri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	T.Ü. 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"/> Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.10.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	27.10.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01 / 20	Tarih: 08.01.2009
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK'ün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. M. Elif YILMAZ'ın tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI						
Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi						
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	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENÇİL
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Uyku Kaybının Glukoz Homeostasisi Üzerine Etkileri 'dir. Bu araştırmanın amacı, fizyolojik olarak gereksinim duyulan uyku süresinden daha az uyku uyumanın kan şekeri düzenlenmesi üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığı, ve uyku süresi ile insülin direnci ve tip II şeker hastalığı varlığı arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması'dır. Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecek ve herhangi bir tedavi girişiminde bulunulmayacaktır.

Bu çalışma kapsamında ayrılacağınız çalışma grubunda önce 40 saat süreyle kesintisiz olarak uyanık kalmanız gerekecek 15 gün sonra da 10 gün süreyle gecede sadece 4 saat uyku uyumanıza izin verilecektir. Uykusuzluk öncesi ve sonrasında şeker yükleme testi yapılacaktır. Bu test, önce 50 g şekerli su içtikten sonra koldan venöz kan örneği alınmasını kapsamaktadır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 aydır. Çalışmaya katılacak gönüllülerin sayısı 12'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak yukarıda belirtilen sürelerde uykusuz kalmak, şeker yükleme testine girmek ve kan örneği vermek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir. Bu kadar süre uykusuz kalınmasına dair yapılan birçok çalışmada minimal riskin üzerinde bir risk tarif edilmemiştir; Bu çalışmada yer almanız sizin için yararları şunlardır: (1) Uykusuz kalma öncesinde yapılacak bir gecelik uyku tetkiki ile her türlü uyku hastalığını teşhis etmek mümkün olacaktır. Bu tetkikler ücretsiz olarak yapılacaktır. Elde edilecek verilerle uyku uyumanın önemi konusunda ciddi katkılar sağlanacak ayrıca, şeker hastalığının gelişimi ile ilgili ipuçları elde edilecektir.

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 0 536 6491513 ve 0 536 6760042 no.lu telefonlardan Elif Ezgi Gürel'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan araştırma şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi çalışmadan 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 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: Elif Ezgi GÜREL

Adresi: T. Ü. T. F Fizyoloji Anabilim Dalı

Tel.-Faks:0 536 6491513-0 536 6760042

Tarih ve İmza:

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

Adı-Soyadı:

Görevi:

Tarih/İmza: