

UYKU

NÖROFİZYOLOJİSİ VE HASTALIKLARI

1



EDİTÖRLER:

Gülçin BENBİR ŞENEL
Sevda İSMAİLOĞULLARI

Deniz TUNCEL BERKTAŞ
Aylin BİCAN DEMİR
Utku Oğan AKYILDIZ



Türk Nöroloji Derneği

UYKU

NÖROFİZYOLOJİSİ VE HASTALIKLARI

1



Gülçin BENBİR ŞENEL - Sevdâ İSMAİLOĞULLARI - Deniz TUNCEL BERKTAŞ - Aylin BİCAN DEMİR - Utku Oğan AKYILDIZ

Türk Nöroloji Derneği

Ankara - 2023

UYKU NÖROFİZYOLOJİSİ VE HASTALIKLARI 1

Türk Nöroloji Derneği Yayınları -16

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayımlanamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz.



Bu eser Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Ankara - 2023

e-ISBN: 978-625-99494-0-6



YAYINCI:

Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - 287 22 40-47

Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

Yayıncı Sertifika No: 61900

Kapak Tasarım: Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel



Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - 287 22 40-47

Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

ÖNSÖZ

Sayın Okurlarımız,

Türk Nöroloji Derneği Uyku Tıbbı Çalışma Grubu olarak bu kıymetli eseri sizlerle paylaşmaktan büyük bir gurur ve mutluluk duyuyoruz. Uzun zamandır planladığımız ve son bir yıldır hemen her gün ilmi ilmi işleyerek oluşturduğumuz kitabımızın hem Uyku Tıbbı camiasına, hem de uykuyu seven ve ilgilenen tüm hekimlere hayırlı ve faydalı olmasını dileriz. Her ne kadar Türk Nöroloji Derneği bünyesinde gerçekleştirilmiş olsa da, Türkiye’de Nöroloji Anabilim dalı dışında Göğüs Hastalıkları, Psikiyatri, Kulak Burun Boğaz hastalıkları, İç hastalıkları, Kardiyoloji, Biyofizik, Ağız ve Diş Sağlığı ve Eczacılık gibi pek çok Anabilim Dallarında görev yapmakta olan ve Uyku Tıbbı’na gönül veren çok sayıda hocalarımız da davetimizi kabul ettiler. Uyku Tıbbına kazandırdığımız eserimizin çok kıymetli yapıtaşları olan tüm hocalarımıza teşekkürü bir borç biliriz, sağ olsunlar, var olsunlar.

Kitabımız 9 ana bölüm ve 53 alt başlıktan oluşmaktadır; ilk bölümde uykunun tarihçesi, nöral mekanizmalar ve fizyolojisi ele alınmaktadır. İkinci bölümde uyku ile ilişkili şikâyetler ile başvuran hastaya yaklaşımlar ve üçüncü bölümde ise uyku ile ilişkili klinik ve laboratuvar testler ele alınmaktadır. Dördüncü bölüm, toplam altı ana başlıkta gruplanan uyku bozukluklarının detaylı anlatımını içermektedir. Kitabımızın beşinci bölümünde uykuda beynin elektrofizyolojisi ve uykunun farmakolojisi konuları ele alınmıştır. Altıncı bölüm, Uyku Tıbbı pratiğinde sık olarak karşılaştığımız, uyku bozuklukları ile birlikte görülen diğer hastalık gruplarını, yedinci bölüm ise özel hasta gruplarını içermektedir. Sekizinci bölümde, Uyku Tıbbının vazgeçilmez olan ve büyük önem taşıyan uyku laboratuvarlarımızın ve uyku teknisyenlerimizin çalışma prensipleri ele alınmıştır. Dokuzuncu ve son bölümde ise, henüz bâkir konular olarak aydınlatılmayı bekleyen kognisyon, genetik ve immün sistem ile uyku ilişkisi ele alınmış, uyku tıbbının geleceğine dair yepyeni ümitlerimiz ile kitabımız tamamlanmıştır. Kitabımızın yazılması esnasında, tüm hocalarımız en güncel tanı ve tedavi kılavuzlarını esas almışlardır. Benzer şekilde en güncel literatür bilgisi gözetilmiş, düzenleme aşamasında gündeme gelen en yeni bilgiler de titizlikle eklenmiştir. Kendi engin deneyimlerini de harmanlayarak bizlere sunan tüm hocalarımıza çok kıymetli katkıları için çok teşekkür ederiz.

Uyku tıbbı dünyanın pek çok ülkesinde bir üst ihtisas bilim dalı olarak eğitim sürecinin bir parçasını oluşturmaktadır. Belirli branşlardan uzmanlık eğitimi alan hekimler, belirli nesnel kriterlerin varlığında, süreleri bir ile iki yıl arasında değişen Uyku Tıbbı Programlarına giriş yapabilmektedirler. Ülkemizde, henüz böyle bir sürecin uzağındayız. Ancak hedefimiz, disiplinler arası etkileşimin vazgeçilmez olduğu Uyku Tıbbında, yüksek lisans ve doktora programlarının geliştirilmesi ve bu programların Sağlık Bakanlığınca tanınır bir şekilde uygulamaya geçmesidir. Kitabımızın yazım aşamasında yaşadığımız işbirlikçi süreç, belki de, hedefimize giden yolda atılan ilk adımlarımızın temellerini oluşturacaktır. Bu kıymetli eserin, hem Uyku Tıbbı camiasına hem de tüm Tıp Dünyasına hayırlı olmasını dileriz.

Tarihten günümüze hem dünyada hem Türkiye’de uyku tıbbına ait pek çok mihenk taşları bulmak mümkün... Bizler de yola çıkarırken, bu kitabın ülkemizde Uyku Tıbbı adına kıymetli bir mihenk taşı olmasını ümit ettik. Çok kıymetli hocalarımızın bilgi, tecrübe ve deneyimlerini en güncel literatür eşliğinde harmanlayarak bizlerle paylaştıkları kitabımız ile, Uyku Tıbbına gönül veren ve tutkuyla seven herkese ulaşabilmeyi ümit ediyoruz. Tüm bu hayallerimiz ve emeklerimiz, ancak siz kıymetli okuyucularımızın bu kitaptan faydalanması, beğenisi ve takdiri sonucunda karşılık bulacaktır. Bu kıymetli eseri sizlerle paylaşabilmenin büyük sevinç ve gururu ile, Uyku Tıbbı’nı daha ileri seviyelere taşıma bayrağımızı, minnetle, genç nesillere devrediyoruz.

Uyku Tıbbı sevgisinin paylaşıldıkça artması dileğiyle...

Gülçin Benbir Şenel

Baş Editör

Editörler Kurulu Adına

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof. Dr. Sevdâ İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

YAZARLAR

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Epilepsi Birimi, Bursa

Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Prof. Dr. Kadriye Ağan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Muhsine Beyza Arslan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Oğuz Osman Erdiç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Sevdâ İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Merkezi, Kayseri

Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

**İsim alfabetik olarak sıralanmıştır.*

KISIM 1

UYKU TIBBININ TEMELLERİ

Bölüm 1. Uykunun tarihçesi	
Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel.....	3
Bölüm 2. Uyku-uyanıklık döngüsündeki nöral mekanizmalar	
Prof. Dr. Sevdâ İsmailoğulları.....	11
Bölüm 3. Sirkadiyen sistem ve kronobiyoloji	
Prof. Dr. Murat Aksu.....	21
Bölüm 4. Homeostatik sistem ve yavaş dalga salınımı	
Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş.....	27
Bölüm 5. Uykunun filogenezi	
Doç. Dr. Aylin Bican Demir.....	33
Bölüm 6. Uykudaki fizyolojik değişiklikler	
Uzm. Dr. Muhsine Beyza Arslan, Prof. Dr. Kadriye Ağan.....	39
Bölüm 7. Uyku ve rüyalar	
Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız.....	47
Bölüm 8. Uyku yoksunluğu ve etkileri	
Prof. Dr. Oğuz Osman Erdiñç.....	51



Uykunun Tarihçesi

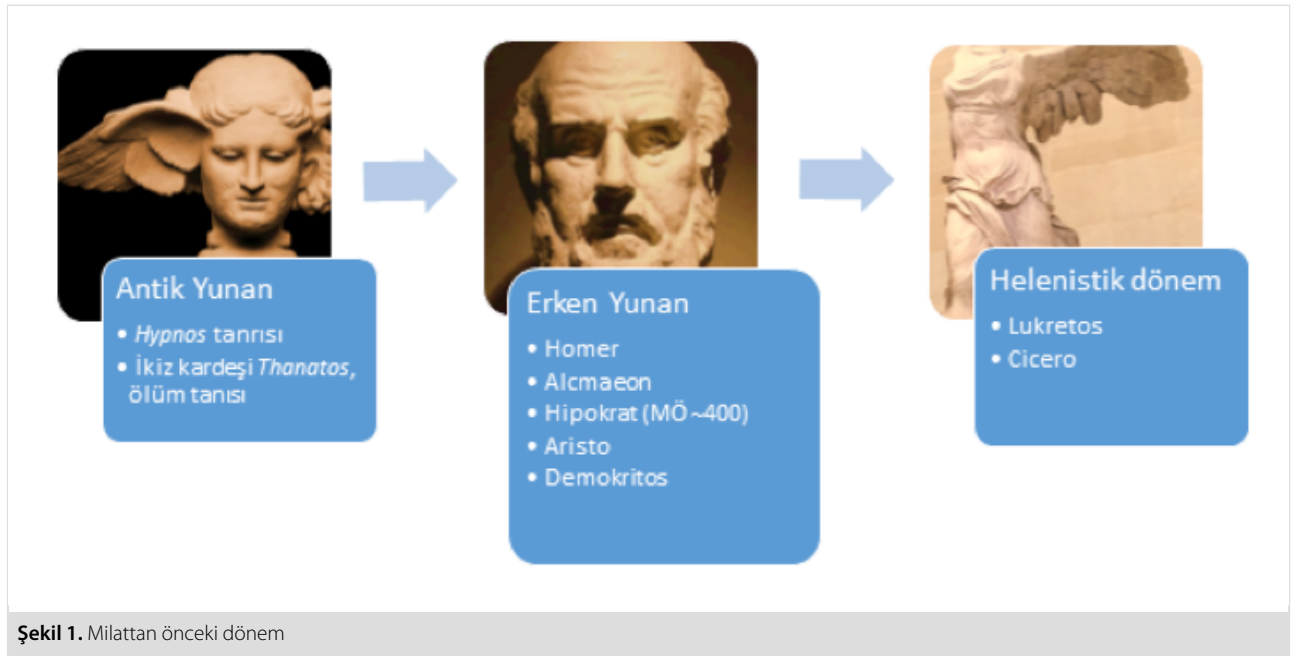
Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Uyku yüzyıllardır, hatta insanoğlunun ilk çağlarından beri, oldukça merak uyandıran bir konu olmuştur ve üzerine çok farklı teoriler oluşturulmuştur. Gerek uyku, gerekse rüyalar hakkında, günümüzdeki tüm gelişmelere ve güncel yaklaşımlara rağmen, halen cevaplanmayı bekleyen çok sayıda soru bulunmaktadır. Uykunun gelişimi, türler arasındaki farklılıklar, insanlarda uykunun yapısı ve önemi, uyku bozukluklarının patofizyolojisi ve diğer sistemler üzerindeki ikincil etkileri, kitabın ileriki bölümlerinde de-

taylı olarak ele alınacaktır. Ancak uyku tıbbına dair günümüzde ulaştığımız bilgilerin tarihsel süreçteki değişimi ayrı bir merak konusudur. Uyku tıbbının, mitolojik inanışlardan antik döneme, bilimin ilk adımlarından modern çağa değin tüm aşamalarda geçirdiği değişim ve gelişim hayranlık uyandırıcıdır. Yüzyıllar boyunca çok değerli bilim adamlarının uyku tıbbı üzerindeki emekleri, uyku tıbbı ile uğraşan her hekimin takdirini kazanacaktır.

MİLTATTAN ÖNCEKİ DÖNEM



Şekil 1. Milattan önceki dönem

Antik Yunan Dönemi

Yunan mitolojisinde, çok tanrılı dönemde, uyku tanrısı '*Hypnos*', yer altında güneş veya ay ışığı almayan bir mağarada yaşar (Littleton, 2005). İçinden '*Lethe*' adı verilen unutkanlık nehri geçen mağarada ölüm tanrısı olan ikiz kardeşi '*Thanatos*' ile birlikte yaşar. '*Hypnos*' ve '*Thanatos*', gece tanrısı olan '*Nyx*' ile karanlık tanrısı olan '*Erebus*'ün oğullarıdır. '*Hypnos*'ün eşi gevşeme, meditasyon, halüsinasyonlar ve diğer tüm değiştirilmiş bilinç durumlarının tanrısı '*Pasithea*'dır. Rüyalar anlamına gelen ve '*Oneiroi*' adı verilen çok sayıda oğulları vardır; '*Morpheus*' rüyalarındaki insan şekillerinden, '*Phobetor*' hayvan şekillerinden ve '*Phantasos*' nesnel şekillerden sorumlu tanrılardır.

Eski yunan mitolojisindeki aile ağacı incelendiğinde, uykuya dair yapılan tanımlamaların şifrelerine dair ipuçları göze çarpmaktadır. Çok sayıda tanrının uyku ile ilişkilendirilmesi, uykuya verilen önemi yansıtmaktadır. '*Hypnos*'ün gece ve karanlık tanrısının oğlu olarak tanımlanması ve karanlık bir mağarada yaşaması, sirkadiyen uyku ritminin antik dönemde de dikkat çektiğini gösterebilir. Uyku tanrısı '*Hypnos*'ün yaşadığı mağarada akan '*Lethe*' nehrinin

unutkanlık nehri olması, uyku esnasındaki 'fizyolojik' bilinç/farkındalık kaybı ile ilişkilendirilebilir. En dikkat çekici özellik ise, uyku tanrısının, ölüm tanrısı ile ikiz kardeş olarak tanımlanmasıdır. Bu durum, ölümün bu dünyadan diğerine geçiş dönemi olan uyku benzeri bir durum olarak değerlendirildiği şeklinde yorumlanmaktadır.

Erken Yunan Dönemi

Mezopotamya ve eski Mısır medeniyetlerinde de, eski Yunan medeniyetlerinin etkisi altında, rüyalar ile tanrılar arasında bir bağ kurulmuş, Tanrıların ölümlüler ile bağlantı kurmak istediklerinde kullandıkları bir yöntem olduğu düşünülmüştür (Oppenheim, 1956; Noegel, 2001). Bu inancın en iyi örneğine, M.Ö. 800-600 dönemlerinde Homer tarafından yazılan epik Yunan şiiri '*Odyssey*'de rastlanılmaktadır (Homer, 1975). Homer'a göre, rüyaları yeraltından ölümlülere ileten iki boynuz vardır; biri gerçek ve diğeri aldatıcı rüyaların iletilmesinden sorumludur. Bu dönemde, rüyaların Tanrısal bir kaynağa sahip olduğu görüşü yaygın olarak kabul görmüş ve hatta bu inanış Romalılar dönemine değin etkisini sürdürmüştür. Antik çağlarda rüyaların kehanetine dair yaygın bir inanış da mevcuttu; rüya kâhinleri uyumaya ve kehanette bulunmaya

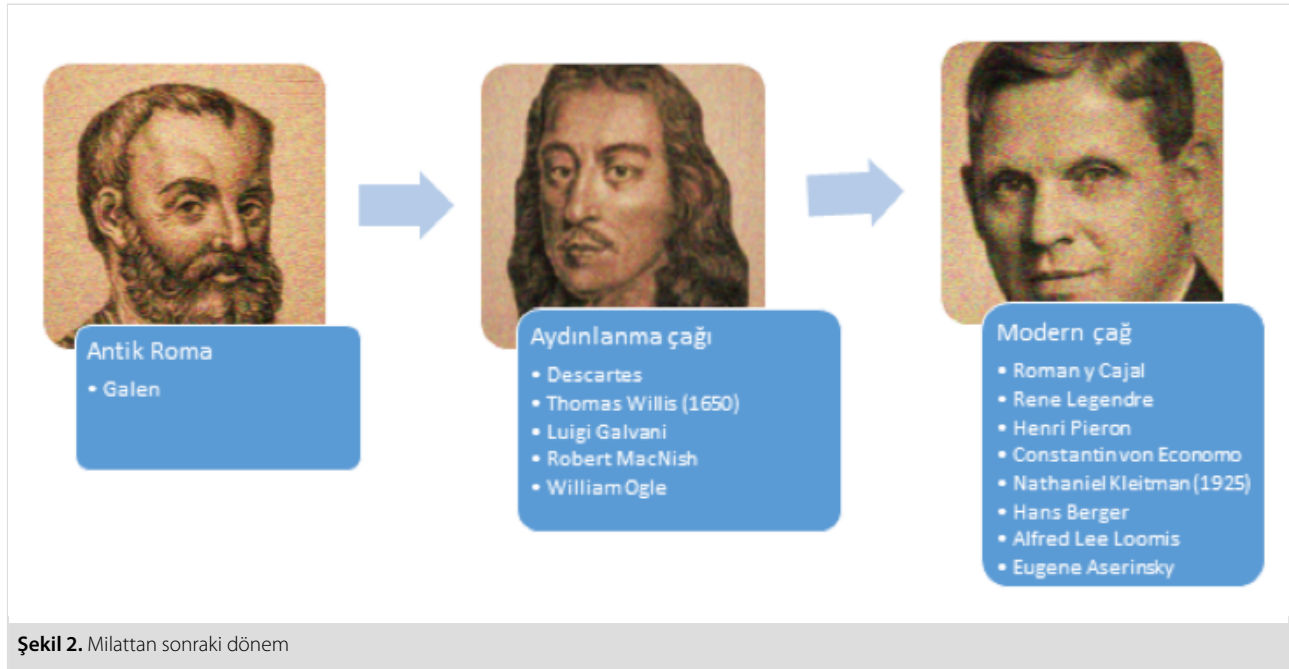
zorlanırlardı. Hatta bazı örneklerde, eski Yunan mitolojisinde sağlık tanrısı olan *'Asclepius'* tarafından gönderildiğine inanılan rüyaların medikal tedavide kullanıldığından bahsedilmektedir (Hughes, 2000).

En eski yazılı uyku teorisi, muhtemelen M.Ö. 500-450 yılları arasında, filozof ve hekim Alcmaeon tarafından ileri sürmüştür (Andriopoulos, 1990.). Uykunun, kanın vücudun yüzeyindeki damarlardan içeri doğru akması sonucu ortaya çıkan bir şuur kaybı olduğunu tarif etmiştir, kanın tamamen çekilmesi sonucunda ise ölümün gerçekleştiğini belirtmiştir. Daha sonraki dönemlerde Hipokrat ve Aristo gibi filozofların da bu fikirden hareketle kendi görüşlerini oluşturdukları gözlenmektedir. Nitekim Hipokrat koleksiyonlarında (M.Ö. ~400), uyuyan bir kişinin vücudunun soğuk olması, kanın vücudun iç kısımlarına çekildiğini göstermektedir ifadesi yer alır (Lloyd, 1978). Aristo (M.Ö. 350), şuurun merkezinin kalp olduğunu ve uykunun yemek sonrasında mideden oluşan ısı buharları sonucunda ortaya çıktığını düşünmüştür. Rüyaların ise, izlenimlerin kan akımında yol alarak kalbe ulaşması ve kalpteki algıları uyarması sonucunda ortaya çıktığını öne sürmüştür. İlk atomist filozoflardan olan Demokritos ise, evrenin çok sayıda farklı atomlardan oluştuğunu, çevredeki imajlara ait atomların vücuttaki kanallardan ruha ulaştığını ve rüyadan sorumlu olduğunu öne sürmüştür (Taylor, 1999).

Helenistik dönem

Bu dönemde, uyku ve rüyalar üzerindeki Tanrısal etkileri savunan filozofların olmasına karşın, büyük oranda Tanrısal rolün reddedildiği ve metafizik teorilerin ön plana çıktığı görülmektedir. Epikür, büyük oranda Demokritos'un etkisi altında, vücudun yüzeyinden iç duysal organlara doğru giden akımların zihne ulaşarak uyanıklıktan uykuya geçişi sağladığı hipotezini öne sürmüştür. Bu hipotez ve benzeri teorilerin yaygın kabul gördüğü bu dönemde, Lukretos, vücudun içinde yaygın bir şekilde bulunan ruh atomlarının, dışarıdan ve solunum hareketleri ile içeriden gelen hava bombardımanlarına maruz kalması sonucunda uykunun oluştuğunu söylemiştir (Taylor, 1999). Epikürcü anlayışın etkisini sürdürdüğü bu dönemde, Romalı bir filozof olan Cicero da uyku ve rüyalar üzerindeki Tanrısal etkilere karşı görüş sergilemiştir (Cicero, 1997). Kehanetlerin sadece birer tesadüften ibaret olduklarını belirtmiş ve rüyaların psikolojik bileşenlerinden bahsederek psikofizyolojik bir yaklaşım sunmuştur. Demokritos'un saf fiziksel yaklaşımına da karşı gelerek, rüyaların iç bir enerjiden kaynaklandığını öne sürmüştür. Dahası, aktif bilişsel bir bileşen de ekleyerek, hatıraların, kaygı ve endişelerin gevşek ve zayıf uyku döneminde akla geri geldiğini söylemiştir.

MİLTATTAN SONRAKİ DÖNEM



Antik Roma dönemi

Antik Roma'nın en önemli hekimlerinden bir olan Galen (M.S. 162), batı tıp geleneğinin oluşmasında oldukça önemli bir rol oynamıştır. Deneysel olarak beyni inceleyen ilk hekim olan Galen, Aristo'nun aksine, şuurun kalpte değil de beyinde bulunduğunu söylemiştir (Oberhelman, 1983). Ancak daha sonra, yaklaşık 1600 yıl boyunca, uykunun doğası üzerine büyük bir sessizlik hâkimiyet olmuştur. Bu dönemdeki genel görüş, uykunun bir takım vücut fonksiyonlarının kapatılması ya da kanın çekilmesi sonucu oluşan bir arındırma süreci olduğu şeklindedir. Her ne kadar, bu teoriler, modern çağlardaki okuyucular için "basit" ve hatta "saf" yaklaşımlar gibi görünse de, oldukça saygın fikirler olarak uzun

yıllar kabul görmüşlerdir. Uykunun hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) evresinin keşfedilmesi ve tanımlanmasına kadar geçen yüzyıllar boyunca bu fikirlerin hâkimiyeti sürmüş ve bu süreçte çok az gelişme yaşanmıştır (Barbera, 2008).

Aydınlanma çağı

Uyku uzun yıllar gizemini korumasına karşın, insanoğlunun merakını cezbetmeye de devam etmiştir. Öyle ki, William Shakespeare'in pek çok eserinde, Hamlet yapıtında yer alan "Ölmek, uymak, belki rüya görmek..." gibi çok ünlü dizeleri dâhil, uyku ve rüyalara dair pek çok atıf ve benzetmeler yer alır (<http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline>). Shakespeare'in pek çok eserindeki karakterlerde tılsımlı rüyalar veya kâbuslar, uyku-

suzluk ya da 4. Henry eserinde olduğu gibi uykuda apneler dâhil olmak üzere pek çok uyku ile ilişkili durum tasvir edilmiştir. Dehası ile ünlü bir hezârfen olan İtalyan Leonardo Da Vinci (~1490), insan vücuduna dair mükemmele yakın yaptığı çizimleri ile bilinmektedir. Bilinen 700'den fazla anatomik çizimleri arasında yer alan insan sinir sistemine dair eserleri, karmaşık sinir sistemi mekanizmalarına dair olağanüstü bir anlayış sunmuştur. Modern filozofinin öncüsü olarak kabul edilen Fransız filozof Descartes, ilk kez materyal vücut ile materyal olmayan ruhu birbirinden ayırarak devrimci bir yaklaşım getirmiştir. Materyal olmayan ruhun merkezini ise pineal bez ve ventriküller olarak belirlemiştir (Lokhorst ve Kaitaro, 2001).

Nöroloji'nin doğuşu 1650 yılı olarak kabul edilir; nitekim bu dönemde, İngiliz hekim Thomas Willis, çalışma arkadaşları Richard Lower ve Christopher Wren ile birlikte şuurun merkezini beyin olarak tanımlamışlardır. Hayvanlarda ve insanlarda yaptığı kesi çalışmaları sonucunda Willis, beyin üzerine yapılan ilk yazılı eser olan "Beynin Anatomisi" (1664) adlı kitabını yayınlamıştır (McNabb, 2014). Kitabında, zihinsel fonksiyonları özgün beyin merkezlerine atfederek nörolojide oldukça çığır açıcı olmuştur. İtalyan hekim Luigi Galvani, 1792 yılında yayınladığı kitabında, sinir sisteminde doğal elektriksel aktivitenin var olduğunu keşfetmiştir.

Nöroloji ile ilgili gelişmelere karşın, 19. yüzyılın başlarında halen uykunun, uyanıklık ile ölüm arasındaki bir ara dönem olduğu teorisi mevcuttu. İskoç bir hekim ve filozof olan Robert MacNish, 1830 yılında yayınladığı "Uykunun Filozofisi" isimli kitabında uykunun geçici bir metafizik ölüm dönemi olduğunu öne sürmekteydi (Mac Nish, 1830). Ancak 19. yüzyılın ikinci yarısında devam eden uyku ve rüyalar ile ilişkili yoğun çalışmalarda, rüya dönemi esnasındaki davranışların ve göz hareketlerinin tanımlanması ile birlikte, uykunun pasif bir süreç olmadığı, tersine aktif bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Ancak REM uyku evresinin tanımlanması 1953 yılından önce olmamıştır. Yine 19. yüzyılın ikinci yarısında, İngiliz bilim adamı William Ogle, insanlarda biyolojik ritimler ile ilgili yaptığı çalışmalarında vücut ısısında dış uyaranlardan bağımsız bir şekilde endojen ritmik değişiklikler olduğunu saptamıştır (Ogle, 1866).

Modern çağ

20. yüzyılın başında İspanyol hekim Ramon y Cajal'ın "nöron" doktrinin keşfi ile birlikte modern nörobilim çağı başlamıştır. İki Fransız bilim adamı, Rene Legendre ve Henri Pieron, 1911 yılında, köpekler üzerinde yaptıkları deneylerinde, uykudan yoksun bırakılan hayvanlardan elde ettikleri beyin omurilik sıvısını, uykusunu almış, dinç hayvanlara enjekte ettiklerinde uykunun tetiklendiğini gözlemişler ve beyin omurilik sıvısında uykuya neden olan "hipnotoksin" adını verdikleri bir maddenin varlığını öne sürmüşlerdir (Kubota, 1989). Avusturyalı nörolog Constantin von Economo, 1916 yılında, uykusuzluk ve gündüz aşırı uyuma şikâyetleri olan hastalarda yaptığı detaylı araştırmaları sonucunda uyanıklık ve uyku merkezinin hipotalamus olduğunu ortaya koymuştur (von Economo, 1930). Amerikan nörobilimci Horace Magoun'un yaptığı deneysel çalışmalar ise beyin sapının şuurun farklı dönemleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Modern uyku çalışmalarının babası olarak atfedilen Moldovya kökenli Amerikan fizyolog Nathaniel Kleitman, dünyadaki ilk uyku laboratuvarını 1925 yılında Chicago Üniversitesi'nde açmış, uyku-uyanıklık düzenlenmesi, uyku yoksunluğu ve sirkadiyen ritimler üzerine çok sayıda bilimsel çalışmalar yapmıştır (Kleitman, 1999). Alman psikiyatrist Hans Berger'in 1929 yılında elektroensefalografi (EEG) ile ilgili çalışmalarını yayınlaması sonrasında ise uyanıklıkta ve uykuda farklılık gösteren beyin dalgalarının kaydı mümkün olmuş ve bu keşif ile uyku yapısı daha detaylı bir şekilde incelenebilmiştir (Berger, 1929). İlk önceleri, uyku süresince beyin

aktivitesinin oldukça düştüğü düşünülmekte ve hastalar uykuya daldıktan sonra kayıtlar sonlandırılmakta idi. Ancak 1937 yılında, Amerikalı bilim adamı Alfred Lee Loomis ve arkadaşları, ilk tüm gece EEG kaydını gerçekleştirmişler ve uyku esnasındaki beyin aktivitesinin sabit olmadığını, uykunun beş farklı evreden oluştuğunu göstermişlerdir (Loomis ve ark., 1937). 1953 yılında Nathaniel Kleitman ile birlikte öğrencisi Rus bilim adamı Eugene Aserinsky'nin REM uyku evresini keşfetmeleri ise uyku tıbbının gelişimine çok önemli katkılar sağlamıştır (Aserinsky ve Kleitman, 2003). Gerek EEG ile beyin aktivitesi kaydının mümkün olması, gerekse uyku esnasında farklı dönemlerin olduğunu gösterilmesi ve REM uyku evresinin keşfi, uyku çalışmalarına büyük bir ivme kazandırmıştır.

UYKU FİZYOLOJİSİNDEKİ GELİŞMELER

Sirkadiyen ritim ve homeostatik süreç

Modern çağ olarak adlandırılan 20. yüzyıldaki gelişmeler, uyku tıbbı için oldukça çığır açıcı olmuştur. Önce bitkilerde yapılan çalışmalarda, aydınlık ve karanlık dönemler arasındaki davranışsal farklılıkların gözlenmesi, ardından Kleitman ve Halberg'in insanlar üzerindeki çalışmaları sonucunda, uyku-uyanıklık düzenlenmesinin sırları açıklanmıştır. Aslında milattan önceki dönemde yaklaşık 400'lü yıllarda, Androstenes demirhindi bitkisinin yapraklarının gündüz açıldığını, gece ise kapandığını tarif etmiştir. Yüzyıllar sonra aydınlanma çağında, 1729 yılında Fransız kronobiolog Jean-Jacques d'Ortous deMairan, bambul otu bitkisinin yapraklarının gündüz açıldığını ve gece kapandığını, ancak bitkinin süregelen bir şekilde karanlıkta tutulması durumunda ise bu ritmin korunduğunu gözlemlemiş ve böylelikle ilk kez sirkadiyen ritmin endojen doğasını keşfetmiştir (Somers, 1999). Benzer şekilde insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, 1886 yılında İngiliz bilim adamı William Ogle, insanlarda da dış uyaranlardan bağımsız bir endojen ritim olduğunu göstermiştir (Ogle, 1866). Modern çağda, 1935 yılında Alman biyolog Erwin Bunning, fasülye bitkisi ile yürüttüğü çalışmalar sonucunda sirkadiyen ritmi kontrol eden bir kalıtım paterninin varlığını ortaya koymuştur (Chandrashekar, 2006).

Modern uyku çalışmalarının babası Moldovya kökenli Amerikan fizyolog Nathaniel Kleitman, 1939 yılında, asistanı Bruce Richardson ile birlikte bir ay boyunca karanlıkta, Kentucky-Mammoth mağarasında yaşamış, uyanıklık-uyku ritmini ve vücut ısısı değişikliklerini analiz etmiştir (<http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline>). Pineal bezden salgılanan melatonin keşfi, 1958 yılında Amerikan dermatolog olan Aaron Lerner tarafından gerçekleştirilmiş, ancak bunu takip eden çalışmalarda uyku-uyanıklık düzenlenmesindeki önemi anlaşılmıştır. Kronobiyolojinin babası olarak bilinen Romanya kökenli Amerikan bilim adamı Franz Halberg, 1959 yılında, insanlardaki sirkadiyen ritmi tanımlamıştır (Halberg, 1959). İnsanlardaki sirkadiyen ritminin tanımlanmasını takiben hız kazanan çalışmalar, aslında günümüzden pek de uzak olmayan tarihlerde, uykunun sirkadiyen ve homeostatik süreçlerinin detaylı bir şekilde keşfedilmesini sağlamıştır.

İlk kez Halberg tarafından kullanılan "sirkadiyen" kelimesi, latince "yaklaşık" manasına gelen '*circa*' ve "gün" manasına gelen '*dies*' kelimelerinin birleşiminden oluşur ve "yaklaşık bir gün" manasına gelmektedir. 1962 yılında, İsveç bilim adamları Torbjorn Akerstedt ve Mats Gillberg, dış çevre uyaranlarından bağımsız sabit bir ortamda kalındığında, insanlardaki sirkadiyen ritmin 24 saatten daha uzun olduğunu göstermişlerdir (Akerstedt ve Gillberg, 1981). İtalyan uyku bilimci Pier Luigi Parmeggiani, uzun yıllardır yürüttüğü çalışmalarını 1967 yılında özetleyerek, uyku-uyanıklık ritminin ısı düzenlenmesi, kan akım ve solunum değişiklikleri gibi pek çok fizyolojik değişiklikler ile birliktelik gösterdiğini tanımlamış, REM uyku evresinde fizyolojik homeostazın kaybolduğunu

göstermiştir (Parmeggiani ve Rabini, 1967). Kronobiyoloji üzerine çalışmaları ile tanınan Amerikan genetik bilimci Ronald Konopka, 1971 yılında, *Drosophila* cinsi meyve sineğinde endojen sirkadiyen ritim ile ilişkili ilk geni tanımlamış ve bir 'periyod geni' olan *Per* olarak isimlendirmiştir (Konopka ve Benzer, 1971). Sirkadiyen saatin nöroanatomik merkezi olarak tanımlanan ve hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdek, 1972 yılında iki Amerikan nörolog olan Robert Moore ve Victor Eichler tarafından keşfedilmiştir (Moore ve Eichler, 1972). Işık ile melatonin salgılanması arasındaki ilişki ise, 1980 yılında, Amerikan uyku bilimci olan Alfred Lewy tarafından tanımlanmıştır (Lewy ve ark., 1980). Sirkadiyen ritim ile ilişkili bir diğer önemli gen olan *Clock* geninin keşfi Japon genetik bilimci Joseph Takahashi tarafından 1997 yılında yapılmıştır (Antoch ve ark., 1997). Bu temeller zemininde, 2017 yılında Fizyoloji Nobel Ödülüne, sirkadiyen ritim üzerine yaptıkları çalışmaları dolayısı ile Amerikalı kronobiyolog ve genetik bilimci olan bilim adamları Jeffrey Hall, Michael Rosbash ve Michael Young layık görülmüştür (Van Laake ve ark., 2017).

Zürih Üniversitesi'nden Alexander Borbély, 1982 yılında uykunun düzenlenmesinde dual işlemci modelini oluşturmuştur. Bu modele göre, uyku-bağımlı (homeostatik) süreç (Process S) ve uykuya bağımlı olmayan sirkadiyen süreç (Process C) birlikte etki göstererek uyku ve uyanıklık zamanını belirler (Borbély, 1982). Homeostatik süreç (Process S) ile ilgili ilk keşif, modern çağın başlarında 1911 yılında iki Fransız bilim adamı Rene Legendre ve Henri Pieron tarafından beyin omurilik sıvısında uykuya neden olan "hipnotoksin" maddesinin tanımlanması ile olmuştur (Kubota, 1989). 1967 yılında, Amerikan fizyolog John Pappenheimer, Faktör S olarak bilinen maddeyi tanımlamış, 1984 yılında Sırp kökenli Amerikan farmakolog Misha Radulovacki, adenoazin-uyku ilişkisini tanımlamıştır (Pappenheimer ve ark., 1967; Radulovacki ve ark., 1984). Sirkadiyen ve homeostatik süreçlerin birlikte çalışması prensibi ise, bahsedildiği üzere, ilk olarak Borbély tarafından tohumları atılmış, Hollandalı bilim adamı Serge Daan'ın çalışmaları ile 1984 yılında genişletilmiş ve detaylandırılmıştır.

Tablo 1. Sirkadiyen ve homeostatik süreçler ile ilgili tarihsel süreçte önemli gelişmeler.

M.Ö. 400	Androstenes	Demirhindi bitkisinde sirkadiyen ritmin gözlenmesi
1729	Fransız kronobiyolog Jean-Jacques d'Ortous	Demirhindi bitkisinde sirkadiyen ritmin gözlenmesi
1886	İngiliz bilim adamı William Ogle	İnsanlarda dış uyaranlardan bağımsız bir endojen ritim varlığının keşfi
1911	Fransız bilim adamları Rene Legendre ve Henri Pieron	Hipnotoksin maddesinin tanımlanması
1935	Alman biyolog Erwin Bunning	Fasulye bitkisinde sirkadiyen ritmi kontrol eden kalıtım paterninin gösterilmesi
1939	Moldova kökenli Amerikan Fizyolog Nathaniel Kleitman	Uyanıklık uyku ritmi ile ilişkili vücut ısı değişkenliklerinin tanımlanması
1958	Amerikan dermatolog olan Aaron Lerner	Pineal bezden salgılanan melatonin keşfi
1959	Romanya kökenli Amerikan bilim adamı Franz Halberg	İlk kez 'sirkadiyen' isminin kullanılması ve insanlarda sirkadiyen ritmin tanımlanması
1962	İsveç bilim adamları Torbjorn Akerstedt ve Mats Gillberg	İnsanlardaki sirkadiyen ritmin 24 saatten daha uzun olduğunun gösterilmesi
1967	İtalyan uyku bilimci Pier Luigi Parmeggiani	Uyku-uyanıklık ritmi ile ilişkili ısı regülasyonu, kan akım ve solunum gibi fizyolojik değişikliklerin tanımlanması
1967	Amerikan fizyolog John Pappenheimer	Faktör S olarak bilinen maddenin keşfi
1971	Amerikan genetik bilimci Ronald Konopka	<i>Drosophila</i> cinsi meyve sineğinde endojen sirkadiyen ritim ile ilişkili ilk gen olan <i>per</i> geninin keşfi
1972	Amerikan nörolog Robert Moore ve Victor Eichler	Sirkadiyen saatin nöroanatomik merkezi olarak hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdeğin tanınması
1980	Amerikan uyku bilimci olan Alfred Lewy	Işık ile melatonin salınımı arasındaki ilişkinin gösterilmesi
1982	Alexander Borbély	Process S ve Process C'nin tanımlanması
1984	Sırp kökenli Amerikan farmakolog Misha Radulovacki	Adenoazin-uyku ilişkisinin tanımlanması
1997	Japon genetik bilimci Joseph Takahashi	Sirkadiyen ritim ile ilişkili bir diğer önemli gen olan <i>clock</i> geninin keşfi
2017	Amerikalı kronobiyolog ve genetik bilimci olan bilim adamları Jeffrey Hall, Michael Rosbash ve Michael Young	Sirkadiyen ritim üzerine yaptıkları çalışmaları dolayısı ile Fizyoloji Nobel Ödülünün verilmesi

1925	*Moldovya kökenli Amerikan fizyolog Nathaniel Kleitman *İlk uyku laboratuvarının açılması
1929	*Alman psikiyatrist Hans Berger *İlk elektroensefalografi kaydının gerçekleşmesi
1937	*Amerikalı bilim adamı Alfred Lee Loomis ve arkadaşları *İlk tüm gece EEG kaydı ve uykunun beş evresinin belirlenmesi
1953	*Kleitman'ın öğrencisi Rus bilim adamı Eugene Aserinsky *REM uyku evresinin keşfi
1954	*Kleitman'ın öğrencisi Amerikan uyku bilimci William C. Dement *Uykunun sıklık yapısının ve evrelerinin tanımlanması
1959	*Fransız nörobiyolog Michel Jouvet *Paradoksal uyku özelliklerinin tanımlanması
1962	*Fransız nörobiyolog Michel Jouvet *REM uyku evresi merkezinin pons olarak tanımı
1968	*Allan Rechtschaffen ve Anthony Kales *İlk uluslararası skorlama kriterlerinin belirlenmesi
2007	*Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi *Uyku ve ilişkili olayların manuel skorlanması

Şekil 3. Uyku yapısı ile ilgili tarihsel süreçteki önemli gelişmeler

Uykunun yapısı ve evreleri

Uykunun farklı evrelerden oluştuğunu, ilk kez Loomis ve arkadaşları 1937 yılında ortaya koymuş, alfa, düşük voltaj, içcik, içcik artı rastgele ve rastgele adını verdikleri beş evre tanımlamışlardır (Loomis ve ark., 1937). Modern uyku çalışmalarının babası Kleitman'ın bir öğrencisi olan Amerikan uyku bilimci William C. Dement, 1954 yılında uykunun sıklık bir yapısı olduğunu ve belirli evrelere ayrıldığını göstermiştir (Dement ve Kleitmanming, 1957).

REM uyku evresinin keşfi, uyku evrelerinin ötesinde uyku mekanizmalarının anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. Aslında aydınlanma çağıının ortalarında 1868 yılında Alman nöropsikiyatrist Wilhelm Griesinger, göz kapaklarında titremenin varlığını ve bu dönemin rüya görme ile ilişkili olduğunu ilk kez tanımlamıştır (Hoff ve Hippus, 2001). Ancak uzun yıllar süren sessizlikten sonra 1953 yılında, Kleitman'ın öğrencisi Rus bilim adamı Eugene Aserinsky'nin gözlemleri ve çalışmaları sonrasında ilk kez REM uyku evresi ismi ile tanımlanmıştır (Aserinsky ve Kleitman, 2003). Fransız nörobiyolog Michel Jouvet ise, 1959 yılında, REM uyku evresindeki beyin aktivitesinin uyanıklık düzeyinde olduğunu kaydetmiş, vücudun gevşek ve güçsüz olduğu bir dönemde beynin aktif olması ile şekillenen bu uyku evresi için 'paradoksal uyku' terimini kullanmıştır (Luppi, 2019). Bu konudaki yoğun çalışmalarına devam eden Jouvet, 1962 yılında REM uyku evresinin kontrol merkezini pons olarak tanımlamıştır. İlk uluslararası uyku sempozyumunu da Jouvet 1963 yılında Fransa'da düzenlemiştir.

Uykunun yapısı ve evreleri ile ilgili bilgilerin çoğalması ile birlikte, uluslararası skorlama kurallarına ihtiyaç duyulmuş, 1968 yılında Allan Rechtschaffen ve Anthony Kales tarafından ilk kılavuz yayınlanmıştır (Rechtschaffen ve Kales, 1968). Bu kılavuz 2007 yılında Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi tarafından revizyonu yapılmaya kadar kullanılmıştır. Yeni skorlama kuralları ile uykunun evreleri NREM (non-REM) 1,2,3 ve REM uyku evresi olmak üzere dört bölüm olarak tanımlanmıştır; uyku ve ilişkili olayların skorlama ku-

ralları halen yaklaşık her yıl revizyonu yapılarak kullanılmaktadır (Berry ve ark., 2020).

UYKU HASTALIKLARININ TANIMLANMASI

Uykusuzluk

Latince kökenli 'uykusuzluk' manasına gelen insomni, uyku bozukluklarına dair literatür gözden geçirildiğinde, hakkındaki bilgilerin en eskiye dayandığı uyku bozukluğudur. Nitekim 14. yüzyıla ait uykusuzluk tasvirlerine ve hatta yağlı boya çizimlerine ulaşmak mümkündür. Fransız hekim François Boissier de Sauvages de Lacroix, 18. yüzyılda yayınladığı kitabında uykusuzluğa neden olan en az on farklı hastalık tanımlamıştır (Boissier de Sauvages, 1763). Bununla birlikte, uykusuzluk ilk kez 20. yüzyılın ikinci yarısında "nörastenik insomni" ve "melankolik insomni" şeklinde iki grup hastalık olarak tanımlanmıştır (Jung ve Kuhlo, 1965).

İnsomni tedavisinde, farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri kullanılırken, ilk uyku ilacı olan barbital, 1903 yılında Alman kimyagerler Emil Fischer ve Joseph von Mering tarafından keşfedilmiş ve hızla yüksek kullanım oranına sahip olmuştur (Fischer ve von Mering, 1903). 20. yüzyılın ikinci yarısında, benzodiazepinler başta olmak üzere diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir (Schulz ve Salzarulo, 2016).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Obstrüktif uyku apne sendromuna (OUAS) dair ilk tanımlamanın, Viktorya döneminin en iyi romancısı olarak kabul edilen ünlü İngiliz yazar Charles Dickens'in 1836 yılında yayınladığı "The Pickwick Club" isimli romanındaki Joe karakterine ait olduğu bilinmektedir (<http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline>). Kilolu, uykulu ve horlayan bir karakter olan Joe, tıbbi literatürde OUAS'ın tanımlanmasından yaklaşık 100 yıl önce edebiyat literatüründe yer almıştır. Aslında horlamaya dair bilgilerin daha eski tıp literatüründe eski Yunan ve Roma dönemlerinde 'rhonchus' (horlama) ve 'stertor' (şiddetli horlama) şeklinde yer aldığı görülmektedir (Alberti ve Lust, 1745). Nitekim ancak 1956 yılında, Harvard Tıp Fakültesi Dekanı kardiyoloji profesörü Charles Sidney Burwell, Charles Dickens'in romanına atıfta bulunarak, Pickwickian sendromu adı ile ilk kez tıbbi literatürde OUAS'ın tanımını yapmıştır. Burwell, tıp fakültesine kız öğrencilerini kabul eden ilk dekan dır ve "Size öğrettiklerimizin yarısı doğru, yarısı yanlış. Ancak problem şu ki, hangi yarının doğru olduğunu biz de bilmiyoruz!" sözü ile ünlüdür. Günümüzde kullanıldığı adı ile "Obstrüktif uyku apne sendromu" tanımı ve apne-hipopne indeksi teriminin hastalığın tanısında kullanılması, Dement ve öğrencisi Fransız nöropsikiyatrist Christian Guilleminault tarafından uyku tıbbına kazandırılmıştır (Guilleminault ve ark., 1976).

OUAS'ın ilk tedavisi, trakeostomidir; yüzyıllardır bilinen ve farklı tıbbi durumlar için uygulanan bu tedavinin uyku apnesinde kullanımı 1970'li yıllarda başlamıştır (Lugaresi ve ark., 1971). OUAS'ın invaziv olmayan en etkin tedavisi olan pozitif havayolu basıncı tedavisi, 1981 yılında Avustralyalı Acil tıp hekimi Colin Sullivan tarafından kullanıma sunulmuştur (Sullivan ve ark., 1981).

Narkolepsi ve gündüz aşırı uykululuk

Tıbbi literatüre bakıldığında narkolepsiye dair ilk tanımlamanın, Fransız nöropsikiyatrist Jean-Baptiste Edouard Gélineau tarafından 1880 yılında yapıldığı görülmektedir; Gélineau, bir grup hastada, gün içinde uygun olmayan koşullarda kontrol edilemeyen garip bir uykululuk halini ve epilepsiden farklı düşme ataklarını tanımlamıştır (Janković ve ark., 1996). Bu kronik nörolojik tabloya, Yunanca uyku anlamına gelen 'nárchosis (vápχωσις)' ve almak anlamına gelen 'lamvánein (λαμβάνειν)' kelimelerinin birleşiminden oluşan ve "uyku hali ile ele geçirilme" manasına gelen 'narkolepsie' adını vermiştir.

Hastalığın tanımı ve uykunun REM uykusu evresi ile başladığının gösterilmesi, 1960 yılında Amerikan psikiyatrist Gerald Vogel tarafından yapılmıştır (Vogel, 1960). Dement ve öğrencisi Amerikan kronobiolog Mary Carskadon, 1977 yılında "Çoklu Uyku Latans Testi"ni, gündüz aşırı uykululuk tanısında kullanıma sunmuşlardır (Carskadon ve Dement, 1977). Narkolepsinin HLA antijenleri ile ilişkisi ise ilk kez 1984 yılında Japon araştırmacılar tarafından keşfedilmiş, takibinde diğer ırklarda da HLA ilişkisi tanımlanmıştır (Juji ve ark., 1984). Narkolepsinin tanımlanmasında, patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde çığır açıcı olan keşif ise, Stanford Üniversitesi ve Teksas Üniversitesi'nde köpeklerde ve farelerde yapılan eş zamanlı çalışmalar sonucunda 1998 yılında tanımlanan hipokretin ya da oreksin maddesinin tanımlanmasıdır (de Lecea L ve ark., 1998; Sakurai ve ark., 1998).

Tekrarlayan hipersomni ile ilk veriler Rus vaka bildirimlerinden oluşmakla birlikte (Kaplinsky ve Schulmann, 1935), ilk tanımı Willi Kleine ve Max Levin tarafından yapılmıştır (Kleine, 1925; Levin, 1936).

Artmış gün içi uykululuk tedavisinde 1930'lu yıllarda efedrin ve amfetamin gibi uyarıcı ilaçların kullanıldığı görülmektedir. 1977-1978 yıllarında Jouvett, adrafinil maddesi ile narkolepsi tedavisinde bir takım sonuçlar bildirmiş, ancak etkin tedavi 1983 yılında modafinil etken maddesi ile sağlanmıştır (Billiard ve Broughton, 2018). Sodyum oksibat, her ne kadar çok daha erken yıllarda yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş bir molekül olsa da (Broughton ve Mamelak, 1979), 2000'li yılların başında narkolepsi ve katapleksi tedavisinde tekrar gündeme gelmiş ve tedavi onay almıştır.

Huzursuz bacaklar sendromu / Willis-Ekbom hastalığı

Huzursuz bacaklar sendromunun ilk tanımı 1684 yılında İngiliz nörolog Sir Thomas Willis tarafından bacak hareketleri ve uyku bozukluğu birlikteliğinden oluşan '*anxietas tibiarum*' şeklinde olmuştur (Willis, 1684). Aslen, Antik Roma döneminde Galen'in kore benzeri tarif ettiği bir klinik tablonun aynı hastalığı tarif ettiğine dair düşünceler de bulunmaktadır. Hastalığın gebelik ile ilişkisi 1800'li yıllarda farklı hekimlerce bildirilmiştir. Benzer tanımlamalar yapan hekimler olsa da, ancak yaklaşık üç yüzyıl sonra 1945 yılında İsveç nörolog Karl-Axel Ekbom tarafından kapsamlı bir tanımı yapılmış ve "Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı" (HBS/WEH) adı verilmiştir (Ekbom, 1945). HBS/WEH ile demir metabolizması arasındaki ilişki ise 1994 yılında İngiliz geriatrist Shaun O'Keefe tarafından ortaya konulmuştur (O'Keefe ve ark., 1994). HBS/WEH'in genetik temelleri 20. yüzyılın ikinci yarısında ailesel birlikteliğin fark edilmesi ile atılmış (Huizenga, 1957), genetik bilimdeki gelişmeler ile birlikte ileri çalışmalar çok sayıda genetik bölge, HBS/WEH yatkınlığında artış ile ilişkilendirilmiştir. HBS/WEH ile ilgili en önemli gelişme, 1987 yılında Türk nörolog Şevket Akpınar'ın dopaminerjik tedavinin etkisini göstermesi ile yaşanmıştır (Akpınar, 1987). Nitekim böylelikle, hem HBS/WEH tedavisinde hem de hastalık patofizyolojisinin anlaşılmasında çığır açıcı gelişmeler yaşanmıştır.

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu olan '*jactatio capitis nocturna*' ile ilgili tasvirlerin 19. yüzyılın başlarında yapıldığı görülmektedir (Frank, 1811; Putman-Jacobi, 1880).

Parasomniler

Parasomni terimi ilk kez muhtemelen 1905 yılında İsveç psikiyatrist Edouard Claparède tarafından kullanılmıştır; Claparède uyku ile ilişkili bozuklukları insomni, hipersomni ve parasomni olmak üzere üç grupta ele almıştır (Claparède, 1905). Birkaç yıl sonra Fransız nöropsikiyatrist Albert Salmon, kâbusları, uykuda konuşmayı ve uykuda yürümeyi parasomni olarak tanımlamıştır (Sal-

mon, 1910). Aslında gerek uykuda yürüme, gerekse kâbuslara dair tasvirler, eski Yunan ve Roma çağı olmak üzere çok daha öncesine dayanmaktadır (Bertrand, 1823; Adams, 1884), ancak parasomni olarak tanımlanmaları aydınlanma çağında gerçekleşmiştir.

Fransız kökenli Kanadalı nörolog Roger Broughton, 1968 yılında yatak ıslatma, uykuda yürüme ve uyku terörünün NREM uykusu evresinde ani uyanmayı takiben "konfüzyonel" bir dönemde ortaya çıkan uyanma bozuklukları olduklarını tanımlamıştır (Broughton, 1968). Yine, uyku terörüne dair kayıtlara bakıldığında 17. yüzyıla dayanan tasvirlerle rastlamak mümkündür (Timaeus von Guldenklee, 1667). '*Pavor nocturnus*' olarak isimlendirilen uyku terörünün ilk kapsamlı tanımı Sakson bir hekim olan Carl Gustav Hesse tarafından 1845 yılında yapılmış ve bu tablonun kâbuslardan ve uykuda yürümeden farklı bir tablo olduğu betimlenmiştir (Hesse, 1845). REM uykusu davranış bozukluğu ise kapsamlı bir şekilde ilk kez 1986 yılında Amerikan uyku bilimcileri Carlos Schenck ve Mark Mahowald tarafından tanımlanmıştır (Schenck ve ark., 1986).

BİR BİLİM DALI OLARAK "UYKU TIBBİ"

Uyku ve ilişkili bozuklukların ilk kez "Uyku Tıbbı" şeklinde yeni bir bilim dalı olarak tohumlarının atılması, 1965 yılında Fransız nörolog Henri Gastaut'un OUAS'a eşlik eden beyin aktivitesi, solunum, kalp hızı ve diğer fizyolojik parametreleri kaydetmesi ve ileri çalışmaları ile mümkün olmuştur (Gastaut ve ark., 1965). İlk uyku merkezi, Stanford Üniversitesi'nde modern uyku çalışmalarının babası Kleitman'ın öğrencisi Dement tarafından kurulmuştur. Aslen 1964 yılında "Narkolepsi merkezi" olarak kurulan "Stanford Üniversitesi Uyku Araştırmaları Merkezi", uyku tıbbının gelişiminde, araştırmalarda ve bilim adamı yetiştirme konularında yönlendirici önemli bir merkez olmuştur. "Uyku Bozuklukları Merkezleri Birliği" (The Association of Sleep Disorders Center, ASDC), 1975 yılında uluslararası bir akreditasyon birliği olarak kurulmuş ve bir bilim dalı olarak uyku tıbbının gelişmesine önemli katkılar sunmuştur. Nitekim birkaç yıl sonra, uyku tıbbının Amerika'da ayrı bir bilim dalı olarak tanınmasını takiben, günümüzde de bilindiği adı ile "Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi" (The American Academy of Sleep Medicine, AASM) adını almıştır.

Avrupa'da ise, 1972 yılında İsviçreli fizyolog Werner Koella tarafından ilk uyku tıbbi birliğinin tohumları atılmış, bugünkü adı ile "Avrupa Uyku Araştırmaları Derneği" (The European Sleep Research Society, ESRs) kurulmuştur. "Asya Uyku Araştırmaları Derneği" (Asian Sleep Research Society, ASRS) ise 1992 yılında kurulmuştur. Ülkemizde uyku tıbbi derneğin temelleri, 1992 yılında Prof. Dr. İsmet Karacan'ın önderliğinde gerçekleşmiştir. Amerika'da ülkemizi uzun yıllar başarı ile temsil eden Karacan, uykuda noktürnal penil tümesansı ilk tanımlayan hekimdir (Karacan ve ark., 1972). İlk olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde "Uyku Araştırmaları Derneği" adı ile oluşturulan ve kısa sürede ulusal bir kimlik kazanan derneğimiz, halen "Türk Uyku Tıbbi Derneği" adı ile faaliyetlerini başarı ile sürdürmektedir.

Uyku tıbbi ile ilgili ilk dergi olan '*SLEEP*', 1978 yılında yayınlanmaya başlamış ve ilk editörü Guillemineault, yardımcı editörü ise Dement olmuştur (Morgenthaler ve Pack, 2014). Uyku tıbbi üzerine kapsamlı bir şekilde yazılan ilk kitap, Meir Kryger, William Dement ve Thomas Roth editörlüğünde 1989 yılında basılan "Uyku Tıbbının Temelleri ve Pratiği" (Principles and Practice of Sleep Medicine), yıllar boyunca bu alandaki en yetkili kitap olarak değerlendirilmiştir. Uyku bozukluklarının tanı kriterlerinin belirlenmesi ve bir kılavuz oluşturulması ise 1990 yılında "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (The International Classification of Sleep Disorders, ICSD-1) kitabının ilk baskısı ile gerçekleşmiş, en son 2014 yılında revize edilerek üçüncü baskısı yayınlanmıştır (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ülkemizde, Türk

Uyku Tıbbı Derneği'nin sürekli ve resmi yayını "Türk Uyku Tıbbı Dergisi" 2014 yılında yayın hayatına başlamış ve halen, Türk Uyku Tıbbına gönül veren değerli bilim insanlarının çalışmaları ile başa-ryla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Adams F. *The medical work of Paulus Aegineta, the Greek physician, transl. into English with a copious commentary containing a comprehensive view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans, and Arabians, on all subjects connected with medicine and surgery.* Vol. II. London: Welsh, Treuttel, Würtz, & Co.; 1884.
- Akerstedt T, Gillberg M. *The Circadian Variation of Experimentally Displaced Sleep.* Sleep. 1981;4(2):159-169.
- Akpinar S. *Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs.* Clin Neuropharmacol. 1987;10(1):69-79.
- Alberti M, Lust FW. *Diss. inaug. med. de rhoncho dormientium. Vom Schnarchen der Schlafenden Halae:* JC Hendelii; 1745.
- American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 3rd ed.* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Andriopoulos, DZ. *Alcmeon's and Hippocrates's Concept of Aetia.* Nicolacopoulos, Pantelis (ed.). *Greek studies in phylosophy and history of science.* Dordrecht: Kluwer; 1990.
- Antoch MP, Song EJ, Chang AM, et al. *Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue.* Cell. 1997;89(4):655-667.
- Aserinsky E, Kleitman N. *Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep.* 1953. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003;15(4):454-455.
- Barbera J. *Historical Issues in Sleep Medicine Sleep and dreaming in Greek and Roman philosophy.* Sleep Med. 2008;9:906-910.
- Berger H. *Über das elektroenkephalogramm des menschen.* Arch Psychiatr Nervenkr. 1929;87(1):527-570.
- Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- Bertrand A. *Traité du somnambulisme, et des différentes modifications qu'il présente.* Paris: J.G. Dentu; 1823.
- Billiard M, Broughton R. *Modafinil: its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions.* Sleep Med. 2018;49:69-72.
- Boissier de Sauvages F. *Nosologia methodica morborum. Classes, genera et species.* Amsterdam; 1763.
- Borbély AA. *A two process model of sleep regulation.* Human Neurobiology. 1982;1(3):195-204.
- Broughton R. *Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep".* Science. 1968;159(3819):1070-1078.
- Broughton R, Mamelak M. *The treatment of narcolepsy-cataplexy with nocturnal gammahydroxybutyrate.* Can J Neurol Sci. 1979;6:1-6.
- Carskadon MA, Dement WC. *Sleep tendency: an objective measure of sleep loss.* Sleep Research. 1977;6:200.
- Chandrashekar MK. *Erwin Bünning (1906-1990): A centennial homage.* Journal of Biosciences. 2006;31(1):5-12.
- Cicero MT. *On divination.* In: Younge CD, editor. *The nature of the Gods and on divination.* Amherst: Prometheus Books; 1997; pp., 141-263.
- Claparède E. *Esquisse d'une théorie biologique du sommeil.* Arch Psychol. 1905;4:246-349.
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. *The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(1):322-327.
- Dement W, Kleitman N. *Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming.* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Supplement. 1957;9(4):673-690.
- Ekblom KA. *Restless legs.* Acta Med Scand. 1945;158:1-123.
- Fischer E, von Mering J. *Ueber ein neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie Gegenwart.* 1903;44:97-101.
- Frank J. *Praxeos medicae universae praecepta. 2 Vols. (Partis secundae volumen primum, sectio prima, continens Doctrinam de morbis systematis nervosi in genere, et de iis cerebri in specie).* Lipsiae: Bibliopolii Kuehniani; 1811.
- Gastaut H, Tassinari CA, Durot B. *Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick.* Rev Neurol (Paris). 1965;112(6):568-579.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. *The sleep apnea syndromes.* Ann Rev Med. 1976;27:465-484.
- Halberg F. *Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle.* Z. Vit. Hormon. Fermentforsch. 1959;10:225-296.
- Hesse CG. *Über das nächtliche Aufschrecken der Kinder im Schlafe und die psychisch-gerichtliche Bedeutung des Aufschreckens in den späteren Lebensaltern.* Altenburg: HA Pierer; 1845.
- Hoff P, Hippius H. *Wilhelm Griesinger (1817-1868)–sein Psychrieverständnis aus historischer und aktueller Perspektive [Wilhelm Griesinger (1817-1868)–his knowledge of psychiatry from the historical and current perspective].* Nervenarzt. 2001;72(11):885-892.
- Homer. *The Odyssey of Homer [Lattimore R, Trans.].* New York: Harper and Row; 1975.
- <http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline>
- Hughes JD. *Dream interpretation in ancient civilizations.* Dreaming. 2000;10(1):7-18.
- Huizenga J. *Hereditary acromyalgia or "restless legs".* Acta Genet. 1957;7:121-123.
- Janković S, Susić V, Sokić D, Lević Z. *Doktor Zan Baptist Eduar Zelino [Dr. John Baptiste Edouard Gélinau].* Srp Arh Celok Lek. 1996;124(11-12):331-335.
- Juji T, Satake M, Honda Y, et al. *HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive.* Tissue Antigens. 1984;24:316-319.
- Jung R, Kuhlo W. *Neuropsychological Studies of Abnormal Night Sleep and the Pickwickian Syndrome.* In: Albert K Bally C, Stradlé JP eds. *Sleep mechanisms.* Elsevier. Amsterdam 1965; pp., 140-159.
- Kaplinsky MS, Schulmann ED. *Über die periodische Schlafsucht.* Acta Med Scand. 1935;85:107-128.
- Karacan I, Hirsch CJ, Williams RL. *Some characteristics of nocturnal penile tumescence in elderly males.* J Gerontol. 1972;27(1):39-45.
- Kleine W. *Periodische Schlafsucht.* Monatsschr Psychiatr Neurol. 1925;57:285-320.
- Kleitman, father of sleep research. *The University of Chicago Chronicle.* 1999;19(1).
- Konopka RJ, Benzer S. *Clock mutants of Drosophila melanogaster.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68(9):2112-2116.
- Kubota K, Kuniomi Ishimori and the first discovery of sleep-inducing substances in the brain. *Neurosci Res.* 1989;6(6):497-518.
- Levin M. *Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome.* Brai; 1936;59:494-504.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. *Light suppresses melatonin secretion in humans.* Science. 1980;210(4475):1267-1269.
- Littleton SC. *Gods, Goddesses, and Mythology, Volume 4.* Marshall Cavendish/Tarrytown, New York (US) 2005; pp., 474-476.
- Lloyd GER. *Hippocratic writings.* London: Pelican Books; 1978.
- Lokhorst GJC, Kaitaro T. *The originality of Descartes - Theory about the pineal gland.* J History Neurosci. 2001;10(1):6-18.
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. *Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials.* J Exp Psychol. 1937;21:127-144.
- Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. *Effect of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1971;30:373-374.
- Luppi PH. *Michel Jouvet, de la découverte du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire au rôle des neuropeptides [Michel Jouvet, from*

- the discovery of paradoxical sleep and muscle atonia to the role of neuropeptides]. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(3-4):81-86.
- Mac Nish R. *The Philosophy of Sleep*, by Robert Macnish. Glasgow: W.R. Mc Phun; 1830.
 - McNabb J. Thomas Willis: the faculties and his two cognitive frameworks. *Brain Cogn*. 2014;91:131-137.
 - Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*. 1972;42(1):201-206.
 - Morgenthaler TI, Pack AI. Celebrating a rare privilege to announce a new editor-in-chief of the flagship journal for the sleep field. *Sleep*. 2014;37(12):1877-1878.
 - Noegel S. *Dreams and dream interpreters in mesopotamia and the Hebrew Bible (Old Testament)*. In: Bulkeley K, editor. *Dreams: a reader on the religious, cultural and psychological dimensions of dreaming*. New York: Palgrave; 2001; pp. 45-71.
 - Oberhelman SM. Galen, on diagnosis from dreams. *J. Hist. Med. Allied Sci*. 1983;38:36-47.
 - Ogle W. On the diurnal variations in the temperature of the human body in health. *St. George's Hosp Rep*. 1866;1:221-245.
 - O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*. 1994;23:200-203.
 - Oppenheim L. The interpretation of dreams in the Ancient Near East, with a translation of an Assyrian dream-book. *Transaction of the American Philosophical Society. New Ser*. 1956;46(3):179-373.
 - Pappenheimer JR, Miller TB, Goodrich CA. Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proc Natl Acad Sci*. 1967;58:513-517.
 - Parmeggiani PL, Rabini C. Shivering and panting during sleep. *Brain Res*. 1967;6:789-791.
 - Putman-Jacobi M. Case of nocturnal rotary spasm. *J Nerv Ment Dis*. 1880;7:390-401.
 - Radulovacki M, Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Green RD. Adenosine analogs and sleep in rats. *J Pharmacol Experiment Therapeutics*. 1984;228(2):268-274.
 - Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.
 - Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-585.
 - Salmon A. *La fonction du sommeil*. Paris: Vigot Frères; 1910.
 - Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986;9(2):293-308.
 - Schulz H, Salzarulo P. The development of sleep medicine: a historical sketch. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(7):1041-1052.
 - Somers DE. The physiology and molecular bases of the plant circadian clock. *Plant Physiology*. 1999;121(1):9-20.
 - Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of Obstructive Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure Applied Through the Nose. *Lancet*. 1981;1(8225):862-865.
 - Taylor CCW. *The atomists Leucippus and Democritus. Fragments: a text and translation with a commentary*. Toronto: University of Toronto Press; 1999.
 - Timaeus von Guldenkleee B. *Casus medicinales praxi trigenta sex annorum observati. Accessere et modicamentorum singularium quae in casibus proponuntur descriptiones*. Lipsiae: Christian Kirchner; 1667.
 - Van Laake LW, Lüscher TF, Young ME. The circadian clock in cardiovascular regulation and disease: Lessons from the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2326-2329.
 - Vogel G. *Studies in the psychophysiology of dreams, III: the dream of narcolepsy*. *Arch Gen Psychiatry*. 1960;3:421-428.
 - von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis*. 1930;71:249-249.
 - Willis T. *Practice of physick*. London: T Dring, C Harper, J Leigh; 1684.



Uyku-Uyanıklık Döngüsündeki Nöral Mekanizmalar

Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Merkezi, Kayseri

GİRİŞ

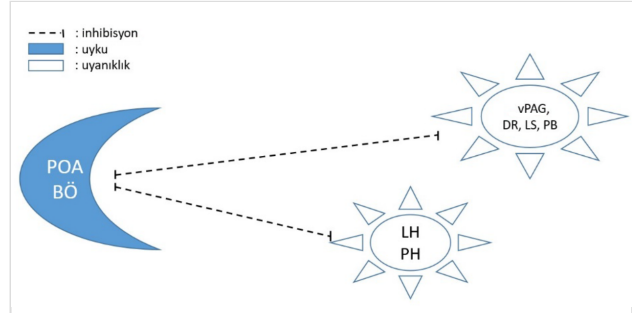
Aristonun zamanından 20. yüzyılın başlarına kadar, çoğu filozof uykunun sadece azalmış duyuşal girdinin ve düşük beyin aktivitesinin bir sonucu olduğunu düşünmüştür. Fakat uyku biyolojisine bakış açıları son yıllarda çarpıcı bir şekilde değişmiş ve araştırmacılar artık uyanıklık, hızlı göz hareketleri (rapid eye movements; REM) uykusu ve REM olmayan (non-REM, NREM) uykunun oluşumunu ve zamanlamasını düzenleyen birçok beyin sistemi tanımlamışlardır.

Uyku-uyanıklık kontrolü, beyinde yaygın olarak dağılmış birden fazla merkez tarafından sağlanır. Tarihsel olarak, asendan retiküler sistemin monoaminerjik ve kolinerjik nöronları ilk keşfedilenlerdir. Gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) ve glutamaterjik sistemlerin uyanıklık ve uykuyu sağlamadaki rolleri nispeten yakın zamanda anlaşılmıştır.

UYANIKLIK VE UYKUYA GENEL BAKIŞ

Yakın geçmişte, 1920'li yıllarda bir 'ensefalitis letarjika' salgını olmuş ve etkilenen hastalar aylarca günde yirmi saatten fazla uyumuştur. Viyanalı nörolog Constantin von Economo, bu hastaların orta beyin ve arka hipotalamuslarında (posterior hypothalamus, PH) lezyonları olduğunu keşfetmiş ve bu bölgelerin uyanıklığı sağlayan devreler içerdiğini öne sürmüştür (von Economo, 1930). Sonraki yıllarda Moruzzi ve Magoun, anestezi uygulanmış kedilerde retiküler formasyon uyarımının elektroensefalografisi (EEG) yavaş aktiviteden hızlı aktiviteye çevirdiğini bulmuştur (Moruzzi ve Magoun, 1949). Bu çalışmalar daha çok uyanıklık merkezleri ile ilgilidir. Bundan 40 yıl sonra uykudan sorumlu alanlarla ilgili ilk çalışmalar gelmeye başlamıştır. Sallanon ve arkadaşları, 1989 yılında yaptıkları çalışmada preoptik alan (POA) lezyonunun insomni yaptığını ve GABA agonisti müsımol (mantarlardan ayrıştırılan zehirli, psikoaktif madde) verilmesinin insomniyi düzelttiğini yayınlamışlardır (Sallanon ve ark., 1989). Uyku esnasında aktif olan nöronlar ise bundan yedi yıl sonra 1996'da Sherin ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Ventrolateral preoptik (VLPO) alan nöronlarının uyku esnasında aktifleştigi, bu nöronlarda biriken Fos proteini miktarının uyku miktarı ile oranına bakılarak anlaşılmıştır; uykusu fazla olan kemirgenlerde Fos boyalı nöronların daha fazla olduğu görülmüştür (Sherin ve ark., 1996).

Uyku-uyanıklık döngüsünde sistem kabaca uyanıklık ve uykuyu sağlayan sistemlerin karşılıklı inhibisyonuna dayanır. Uykuyu sağlayan sistemler uyanıklığı sağlayan sistemleri engellediğinde uyku gerçekleşir, uyanıklığı sağlayan sistemler uykuyu sağlayan sistemleri engellediğinde ise uyanıklık gerçekleşir (Şekil 1). Uykuyu sağlayan sistemler GABA ve galanın aracılığıyla uyanıklık merkezlerini engeller. Uyanıklık merkezleri ise asetilkolin, norepinefrin ve serotonin aracılığıyla uyku merkezlerini engeller (Scammell ve ark., 2017).

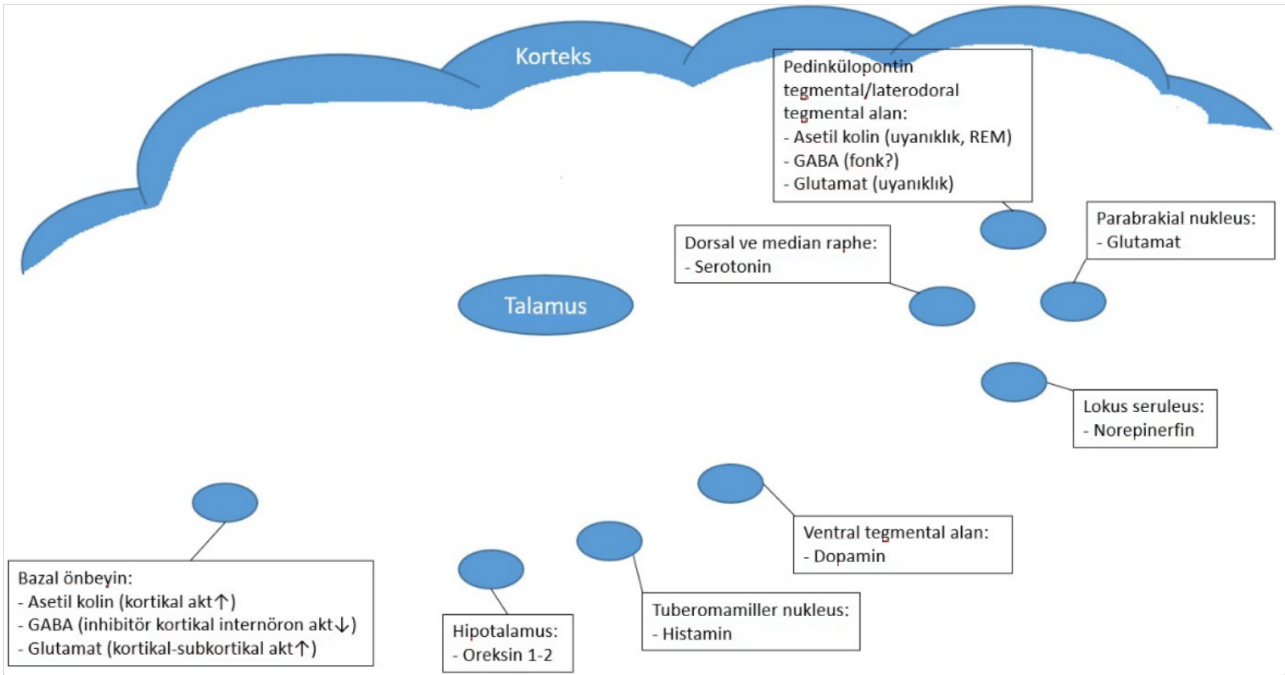


Şekil 1. Uyanıklık ve uykuyu sağlayan sistemlerin karşılıklı inhibisyonu (BÖ: bazal önbeın; DR: dorsal rafe; LH: lateral hipotalamus; LS: lokus seruleus; PH: arka hipotalamus; PB: parabrakial; POA: preoptik alan; vPAG: ventral periakvaduktal gri madde).

Uyku-uyanıklık döngüsü; uyanıklıktan, NREM uykusuna ve ardından REM uykusuna doğru ilerler. Bu dönemlerin her biri karmaşık bir düzenleme yoluyla birden fazla nöron grubu tarafından kontrol edilir. Son yıllarda yeni moleküler genetik araçlar sayesinde, uyku-uyanıklık kontrolünde yer aldığı bilinen kolinerjik ve monoaminerjik sistemlere ek olarak yeni GABAerjik ve glutamaterjik sistemler keşfedilmiştir (Gompf ve Anaclet, 2020). Aşağıda, son yıllardaki gelişmeler ışığında uyanıklık, NREM ve REM uykusunu oluşturan nöral mekanizmalar anlatılacaktır.

UYANIKLIĞIN DÜZENLENMESİ

Uyanıklık esnasında oluşan kortikal durum, uyanıklığı sağlayan birden fazla nörokimyasal sistemin aktivitesi ile oluşur. Bunlardan bazıları asendan retiküler aktive edici sisteme (ARAS) aittir. Bu nörokimyasal sistemler; serotonerjik nöronları içeren dorsal rafe (DR) çekirdeği, noradrenerjik nöronları içeren lokus seruleus (LS), pontaki kolinerjik nöronlar, medial parabrakial (PB) çekirdeğın glutamaterjik nöronları (Anaclet ve ark., 2014) ve ventral tegmental alanın (VTA) dopaminerjik nöronlarıdır (Şekil 2) (Eban-Rothschild ve ark., 2016). Diğer sistemler bazal ön beyindeki (BÖ) kolinerjik nöronlar, tüberomamiller çekirdekteki (TMÇ) histaminerjik nöronlar ve hipotalamustaki (HT) GABAerjik ve hipokretinerjik (oreksin) nöronlardır (Şekil 2) (Fort ve ark., 2009; Herrera ve ark., 2016). Bu sistemler talamusa ve neokortekse geniş uzantıları yoluyla uyanıklığı sağlar (Fort ve ark., 2009). Talamusun paraventriküler bölgesi de uyanıklık için kritik öneme sahiptir. Farelerde canlı ortamda (in vivo) fiber ışıkölçer (fotometre) ve çok kanallı elektrofizyolojik kayıtlar kullanarak yapılan bir çalışmada, paraventriküler talamusun glutamaterjik nöronlarının uyanıklık sırasında yüksek aktiviteler sergilediği rapor edilmiştir (Ren ve ark., 2018).



Şekil 2. Uyanıklığı sağlayan merkezler ve nörotransmitterleri.

Monoaminler

Uyanıklığı sağlayan monoaminerjik hücre grupları, norepinefrin (NE), serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), dopamin (DA) ve histamin salgılar ve bunlar serebral korteks, BÖ, lateral hipotalamus (LH) ve diğer birçok bölgeyi yaygın olarak uyarır. Talamusa olan uzantıları genellikle talamusun orta hat, intralaminer ve retiküler çekirdeklerini hedef alır ve bunlar aracılığıyla talamokortikal aktiviteyi artırır. Monoaminerjik nöronlar uyanıklık sırasında genellikle yüksek oranda, NREM uykusu sırasında yavaş oranda ateşlenirken ve REM uykusu sırasında ateşlemeleri kesilir.

Norepinefrin

LS, ön beyindeki NEnin ana kaynağıdır. Diğer monoamin sistemleri gibi, LS nöronları da santral sinir sisteminde geniş çapta uzantılar gönderir ve diğer uyanıklık sistemlerinden, beyin sapı ve prefrontal korteksten girdi alır (Luppi ve ark., 1995). NE agonistleri ($\alpha 1$) uyanıklığı artırır ve LSnin ışık ile aktivasyonu fareleri uykudan uyandırır (Carter ve ark., 2010). Tersine, $\alpha 2$ agonistleri gibi NE salınmasını azaltan ilaçlar sedatif ve LS nöronlarının ışık ile inhibisyonu da NREM uykusuna geçişi kolaylaştırıp uyanıklığı azaltır (Carter ve ark., 2010). LS aktivitesi, aynı zamanda stres, yeni uyarılar veya ödül veya tehdit içeren uyarılar ile de artmaktadır (Aston-Jones ve Cohen, 2005).

Serotonin

Serotoninin çoğu, DR ve medyan rafe (MR) çekirdeklerinden kaynaklanır. Bu çekirdekler, amigdala, insula ve prefrontal korteks dâhil birçok beyin bölgesi ile karşılıklı iletişim halindedir (Weissbourd ve ark., 2014).

Rafe çekirdeklerinin büyük lezyonları veya 5-HTnin akut tükenmesi kemirgenlerde ve kedilerde uykusuzluğa neden olduğundan, önceden bu çekirdeklerin uykuyu kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Fakat 5-HT nöronları ısı üretimi için de gereklidir ve 5-HT tükenmesi ile uykunun bozulmasının, hipoterminin bir sonucu olduğu sonradan anlaşılmıştır (Murray ve ark., 2015). Yeni kanıtlar 5-HT nöronlarının uyanıklığı desteklediğini göstermektedir. Serotonin, diğer uyanıklığı sağlayan nöronları doğrudan uyarır ve

seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) gibi 5-HT etkisini arttıran ilaçlar genellikle uyanıklığı artırır. Serotonin nöronlarının ışık ile aktivasyonu, uyanıklık miktarını artırır ve NREM uykusunu böler (Ito ve ark., 2013); bu etkinin bir kısmına glutamatın birlikte salınması aracılık eder (Liu ve ark., 2014). Serotonerjik nöronlar aynı zamanda ruh hali, ödül, sabır gibi durumlarda da rol oynadığından, uyanıklığa en çok katkıda bulundukları belirli koşulları tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dopamin

Dopaminin uyanıklığı sağlama etkisi, DA sinyali arttıran veya azaltan ilaçların güçlü etkilerinden açıkça anlaşılmaktadır. Amfetaminler ve modafinil, esas olarak DANın sinaptik konsantrasyonlarını arttırarak uyanıklığı arttırırken, antipsikotikler gibi DA antagonistleri sedatif etkilidir (Wisor ve ark., 2001).

Bununla birlikte, birçok beyin bölgesi DA ürettiğinden, uyanıklığı sağlayan DANın kaynağı net değildir. VTA'daki DA nöronlarının, özellikle yüksek motivasyon koşulları altında uyanıklığı sağladığı düşünülmektedir (Eban-Rothschild ve ark., 2016).

Ek olarak, DRnin hemen lateralindeki ventral periaquaduktal gri maddedeki küçük bir DA nöron grubu, uyanıklık esnasında Fos proteini sergiler ve bu nöronların lezyonu, uyanıklığı yaklaşık %20 oranında azaltır (Lu ve ark., 2006). DA yollarının uyanıklığı hangi koşullar altında sağladığının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Histamin

TMÇ beyindeki tek nöronal histamin kaynağıdır ve uyanıklık sırasında TMÇ nöronları korteks, talamus ve diğer uyanıklığı sağlayan merkezlerdeki nöronları uyarır. Santral olarak etkili histamin H1 antagonistleri sedatifdir. Uyanıklık esnasında histamin seviyeleri sürekli olarak yüksektir ve TMÇnin kemogenetik uyarımı hareketi ve uyanıklığı artırır (Yu ve ark., 2014).

Bazal Ön Beyin

BÖ, medial septumdan substansiya innominataya uzanır ve kolinerjik, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlar içerir. Tüm bu nöronlar doğrudan korteksi besler ve yerel bağlantılar yoluyla da komşu BÖ nöronlarının aktivitesini etkiler (Xu ve ark., 2015; Zant ve ark., 2016). Bir bütün olarak, BÖ uyarımının uyanıklığı arttırdığı ve büyük BÖ lezyonlarının EEG'de yavaş dalga ve hatta koma üretmesi bu bölgenin uyanıklıktaki rolünü desteklemektedir (Buzsaki ve ark., 1988; Fuller ve ark., 2011).

Kolinerjik BÖ Nöronları

BÖ'deki kolinerjik nöronlar, uyanıklığın karakteristik hızlı kortikal aktivitesinin oluşumu ve dikkat, hafıza, duysal işleme, kortikal plastisite dâhil olmak üzere birçok kortikal fonksiyonun oluşumunda görevlidir. Kolinerjik BÖ nöronları, doğrudan ve dolaylı olarak korteksi besler. Kaudal BÖ'deki kolinerjik nöronlar da amigdalaya uzanır, medial septumdaki kolinerjik nöronlar ise dorsal hipokampusu besler ve teta aktivitesinin oluşmasına yardımcı olur. Kolinerjik nöronlar, uyanıklık ve REM uykusu sırasında hızlı kortikal ritimlerle bağlantılı olarak ateşlenir, ancak NREM uykusu sırasında çok az ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014; Xu ve ark., 2015).

GABAerjik BÖ Nöronları

GABAerjik BÖ nöronları uyanıklığı artırır. Bu hücreler, inhibitor kortikal ara nöronların aktivitesini azaltarak kortikal aktivasyonu destekler ve talamusun orta hat çekirdeklerine ve uyanıklığı sağlayan diğer birçok subkortikal bölgeye uzantılar verir. GABAerjik BÖ nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, uyanıklık ve hızlı EEG aktivitesini önemli ölçüde artırırken, inhibisyonu NREM uykusunu yaklaşık üç saat artırır (Anaclet ve ark., 2015).

GABAerjik BÖ nöronları anatomik ve fonksiyonel olarak heterojendir. Somatostatin, parvalbumin, kalretinin, kalbindin, voltaj-kapılı potasyum kanalı olan Kv2.2 ve diğer belirteçlerin ekspresyonlarına göre alt bölümlere ayrılmıştır ve bazıları esas olarak uyanıklık ve REM uykusu sırasında aktifken, diğerleri NREM uykusunda daha aktiftir (Hassani ve ark., 2009; Xu ve ark., 2015). Örneğin, parvalbümin nöronlarının ışık uyarımı, uyanıklık ve hızlı EEG aktivitesini artırırken, somatostatin nöronlarının ışık uyarımı NREM uykusunu hafifçe artırır (Kim ve ark., 2015; Xu ve ark., 2015). Yeni yapılan bir çalışmada BÖ'deki parvalbumin nöronlarının hiperkarbi ve işitsel uyarılarla tetiklenen uyanıklık reaksiyonlarına aracılık ettiği gösterilmiştir (McKenna ve ark., 2020).

Glutamaterjik BÖ Nöronları

Glutamaterjik BÖ nöronları korteksi ve uyanıklığı sağlayan subkortikal bölgeleri besler ve çoğu uyanıklık ve REM uykusunda orta oranlarda ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014; Xu ve ark., 2015).

Pedinkülopontin ve Laterodorsal Tegmental Çekirdekler

Pedinkülopontin tegmental (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdekler, pons ve orta beyin birleştiği yerde bulunan kolinerjik nöron kümeleridir ve BÖ gibi, bu çekirdekler de GABAerjik ve glutamaterjik nöron gruplarını içerir (Wang ve Morales, 2009).

PPT/LDT Çekirdeklerdeki Kolinerjik Nöronlar

PPT/LDT çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlar, uyanıklığı etkileyen birçok subkortikal bölgeyi besler, ancak BÖ'deki kolinerjik nöronların aksine, korteksi beslemeleri seyrektr. Bu nöronlar uyanıklık sırasında, özellikle aktif uyanıklık ve REM uykusu sırasında en hızlı şekilde ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014). PPT bölgesinin elektriksel uyarımı, talamokortikal nöronların kolinerjik uyarımı yoluyla hızlı EEG aktivitesini tetikler (Steriade ve ark., 1991). PPT

çekirdeğindeki kolinerjik nöronların seçici kemogenetik aktivasyonu, NREM uykusu sırasında yavaş EEG aktivitesini güçlü bir şekilde bastırır (Kroeger ve ark., 2017) ve bu hücrelerin ışık uyarımı, epileptik nöbetler sırasında yavaş dalga aktivitesini azaltır (Furman ve ark., 2015). Bu nedenle, BÖ'deki kolinerjik nöronlar gibi, PPT/LDT çekirdeklerinin kolinerjik nöronları da yavaş kortikal aktiviteyi baskılayabilir, ancak uyanıklığı artırıp arttırmadıkları bilinmemektedir.

PPT/LDT Çekirdeklerdeki Glutamaterjik ve GABAerjik Nöronlar

PPT/LDT çekirdeklerdeki glutamaterjik ve GABAerjik nöronlar da hızlı EEG frekanslarıyla bağlantılı olarak ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014; Cox ve ark., 2016). Glutamaterjik PPT nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, uyanıklığı artırır, ancak GABAerjik nöronların işlevleri bilinmemektedir (Kroeger ve ark., 2017).

Parabrakial Çekirdek

PB çekirdek, duysal sinyalleri ön beyne iletmek için gereklidir. PB bölgesindeki hasar, hem hayvanlarda hem de insanlarda koma veya kalıcı bitkisel (vegetatif) durum ürettiğinden, PB çekirdeğinin uyanıklıkta rol aldığı düşünülmektedir (Fischer ve ark., 2016).

Medial PB çekirdek BÖ'yü besler. Medial PB nöronların hasarı veya veziküler glutamat taşıyıcı-2'nin (VGLut2) lokal hasarı uyanıklığı azaltır ve NREM uykusu sırasında EEG delta gücünü artırır (Fuller ve ark., 2011). Bu nedenlerle bu bölge uyanıklığı sağlamada önemlidir.

Lateral PB çekirdeğin glutamaterjik nöronları, hiperkarbi tarafından aktive edilir ve lateral PB'de bozulmuş glutamat sinyalinin, obstrüktif uykuya apne sendromunun bir fare modelinde hiperkarbiye karşı uyanıklık reaksiyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (Kaur ve ark., 2013). Ağrı, soğuk ve mide bulantısı gibi iç organ duyuları ile ilişkili (interoseptif) uyarılar da lateral PB'deki nöronları aktive ettiğinden, bu yol çeşitli iç organ duyuları ile ilişkili uyarılara yanıt olarak uyanıklığı sağlıyor olabilir.

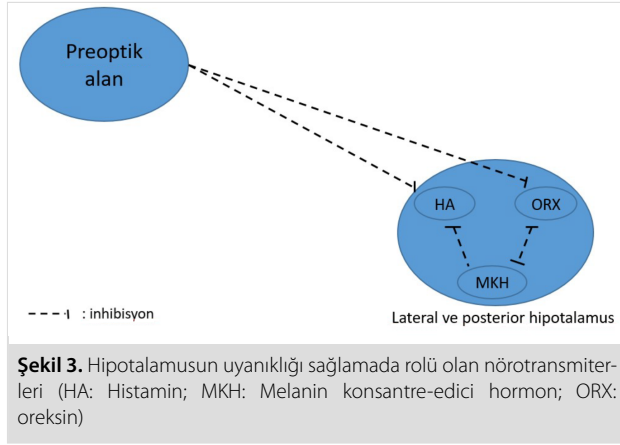
Lateral Hipotalamus ve Arka Hipotalamus

Hipokretin nöronları LH'de bulunur. Hipokretin-1 ve 2 (aynı zamanda oreksin-A ve B olarak da bilinir) uyanıklık ve REM uykusunu düzenlemek için gerekli nöropeptitlerdir (De Lecea ve ark., 1998; Sakurai ve ark., 1998). Hipokretinler yukarıda bahsedilen tüm uyanıklığı sağlayan beyin bölgeleriyle birlikte talamusu ve korteksi güçlü bir şekilde uyarır. Hipokretin nöropeptitleri, HCRT-1R ve HCRT2R reseptörlerine bağlanır ve hedef nöronları dakikalarda uyarır. Hipokretin nöronları ayrıca glutamat ve inhibitör nöropeptit olan dinorfin üretir ve glutamatın hipokretin nöronları ile birlikte salınması hedef nöronları ayrıca uyarır (Schöne ve ark., 2014).

Hipokretin nöropeptitleri, uzun uyanıklık sürelerini sürdürmek için özellikle önemlidir. Hipokretin nöron aktivitesi ve hücre dışı hipokretin-1 seviyeleri, uyanıklık sırasında yüksektir. Ventrikül içine hipokretin-1 enjeksiyonu uyanıklığı artırır ve REM uykusunu birkaç saat bastırır. Benzer şekilde, hipokretin nöronlarının ışık ile aktivasyonu, fareleri uykudan uyandırır (Adamantidis ve ark., 2008). Hipokretin nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, uyanıklığı artırır ve REM uykusunu güçlü bir şekilde bastırır (Sasaki ve ark., 2011). Hipokretin sisteminin önemi, hipokretin üreten nöronların seçici kaybının neden olduğu yaygın bir uykuya bozukluğu olan narkolepside en belirgindir. Narkolepsi olan kişilerde gün içi uykuya atakları ve REM uykusu düzenleme bozukluğu vardır.

Preoptik alan, bu bölgedeki histaminerjik ve hipokretinerjik nöronları engeller. Melanin konsantrane-edici hormon (melanin-

concentrating hormone, MCH) histaminerjik nöronları engelleyerek NREM uykusundan REM uykusuna geçişi kolaylaştırır. MCH ve hipokretinerjik nöronlar birbirlerini karşılıklı olarak engellerler (Şekil 3). Hipokretinlerin uyanıklığı artırıcı etkisinin TMÇ ve LS çekirdeklerine yaptığı uzantılar yoluyla olduğu düşünülmektedir (Hasegawa ve ark., 2014).



Hipokretin sinyali ayrıca hayvanlar stresliyken, ödül ararken veya homeostatik baskılara yanıt verirken uyanıklığı arttırmaya yardımcı olur (Mahler ve ark., 2014; Bonnavion ve ark., 2015). Hipokretin nöronlarının kaybı uykuluğu neden olur, ancak 24 saatlik toplam uyku miktarını arttırmaz, bu nedenle araştırmacılar bu bölgelerde diğer uyanıklığı sağlayan sistemleri araştırmaktadır.

LHdeki bir GABAerjik nöron grubu, talamusun retiküler çekirdeğini besler ve bu LH nöronlarının ışık ile aktivasyonu fareleri NREM uykusundan uyandırırken, ışık ile inhibisyonu yavaş dalgaları artırır ve NREM uykusunu uzatır (Herrera ve ark., 2016). GABAerjik LH nöronlarının başka bir grubu ise uykuyu sağlayan beyin bölgelerini besler ve bu nöronların kemogenetik aktivasyonu, birkaç saat boyunca uyanıklığı artırır (Venner ve ark., 2016).

NREM UYKUSUNUN DÜZENLENMESİ

NREM Uyku Homeostazı ve Somnojenler

Uzun süreli uyanıklık dönemlerini uzun süreli derin NREM uykusu izler ve bu homeostatik yanıtı muhtemelen adenosin (AD), prostaglandin D2, interlekin-1 ve tümör nekroz faktörü-α gibi sitokinler gibi NREM uykusunu arttıran maddeler (somnojenler) aracılık eder (Krueger ve ark., 2011).

AD, bu somnojenlerin en iyi anlaşılanıdır. BÖ, korteks ve hipokampusta, hücre dışı AD seviyeleri, uzun süreli uyanıklık periyotları boyunca artar ve uyku sırasında azalır (Porkka-Heiskanen ve ark., 1997; Schmitt ve ark., 2012). Astrositler bu hücre dışı AD'nin ana kaynağıdır (Halassa ve ark., 2009; Schmitt ve ark., 2012). AD astrositlerdeki AD kinaz tarafından salgılanır (Bjorness ve ark., 2016). AD reseptör agonistlerinin beyne enjeksiyonu NREM uykusunu artırırken, kafein gibi AD antagonistleri uyanıklığı artırır (Radulovacki ve ark., 1984). AD, uyanıklığı sağlayan nöronları doğrudan engelleyerek ve uykuyu sağlayan nöronları aktifleştirerek uykuyu artırır (Fredholm ve ark., 1999).

Somnojenler, lokal uyku olarak bilinen kortikal yavaş dalgalarda fokal artışlara da katkıda bulunabilir. Korteksteeki yoğun fokal aktiviteyi genellikle o bölgedeki yüksek EEG delta aktivitesi takip eder. Fokal epileptik nöbetler sonrası aynı bölgede fokal EEG yavaşlaması sıkılır. Yeni bir motor görevi öğrendikten sonraki gece NREM uykusu sırasında yardımcı (suplementer) motor korteksin karşılık gelen bölgesinde delta aktivitesinde artış izlenir (Huber ve ark., 2004).

Preoptik Alan

von Economo '*encephalitis lethargica*' üzerine yaptığı araştırmalarında, hipotalamusun en rostral kısmı olan POA'da lezyonlarla birlikte şiddetli uykusuzluk olduğunu bulmuştur (von Economo, 1930). POA'nın uykuyu oluşturan nöronlar içerdiğini öne sürmüş ve bu fikir daha sonra ön hipotalamus lezyonlarından sonra az uyuyan kedi ve sıçanlarda doğrulanmıştır (McGinty ve Serman, 1968). Hücre dışı kayıtlar, POA ve bitişik BÖ'nün, NREM ve REM uykusu sırasında seçici olarak aktif olan nöronlar içerdiğini göstermiştir (Szymusiak ve McGinty, 1986).

Sonraki çalışmalarda, VLPO ve medyan preoptik (MnPO) çekirdeğinin NREM uykusu esnasında Fos proteini sergileyen nöronlar içerdiği ve lezyonlarında da uyku miktarının azaldığı keşfedilmiştir (Sherin ve ark., 1998; Alam ve ark., 2014; John ve Kumar, 1998; Lu ve ark., 2000). Yakın tarihli bir çalışmada da, POAdaki c-Fos proteinini etiketli nöronların farmakogenetik aktivasyonunun uykuyu etkilediği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2015).

VLPO ve MnPO'daki uykuda aktif olan nöronlar GABAerjiktir. VLPO nöronları ayrıca bir nöropeptit olan galanini üretir. Her iki hücre grubunun uzantıları uyanıklığı sağlayan beyin bölgelerini kuvvetli bir şekilde engeller (Sherin ve ark., 1998). Bu uzantıların hedefleri, histaminerjik TMÇ, serotonerjik DR ve MR ve noradrenerjik LS gibi uyanıklığı sağlayan monoaminerjik merkezleri içerir (Steininger ve ark., 2001). Ayrıca uyanıklıkta görevli diğer alanlar olan hipokretin salgılayan LH (Yoshida ve ark., 2006), vPAG (Lu ve ark., 2006) ve PB çekirdeği de (Sherin ve ark., 1998) inhibitör uzantıları vardır. Bu hedefler arasında, PH'de bulunan TMÇye olan POA uzantıları daha güçlüdür (Sherin ve ark., 1998; Steininger ve ark., 2001; Gaus ve ark., 2002) ve uyku sırasında TMÇ nöronlarını güçlü bir şekilde engeller (Steininger ve ark., 1999).

Mikrodiyaliz ölçümleri, LS ve DR'deki hücre dışı GABA konsantrasyonlarının da uyku sırasında arttığını ve GABA düzeylerinin bu monoaminerjik nöronların neredeyse sessiz olduğu REM uykusu sırasında en yüksek olduğunu göstermiştir (Nitz ve Siegel, 1997; Nitz ve Siegel, 1997).

Hangi girdiler uyku sırasında POA nöronlarını aktifleştirir ve/veya uyanıklık sırasında onları bastırır? Anatomik olarak POAda histaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik akson lifleri gözlenir (Chou ve ark., 2002). Yapay ortamdaki (in vitro) kayıtlar, VLPO nöronlarının ~%70'inin noradrenalin ve asetilkolin tarafından engellendiğini ve bir alt grubun da serotonin tarafından engellendiğini göstermiştir (Gallopın ve ark., 2000). Histamin, VLPO nöronlarını doğrudan engellemese de, noradrenalin ile uyarılan ara nöronları aktif hale geçirebilir ve bu da uyku nöronlarını engelleyebilir (Liu ve ark., 2010). Histaminerjik nöronlar, GABA'nın birlikte salınması yoluyla da uyku nöronlarını engelleyebilir (Yu ve ark., 2015).

Ek olarak, uykuda aktif olan POA nöronları, her ikisi de potasyum kanallarını aktifleştiren ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını engelleyen, böylece nöronların uyarılabilirliğini azaltan κ ve μ opioid reseptörlerini bulundurlar (Greco ve ark., 2008). Bir μ reseptör agonistinin VLPO içine lokal olarak uygulanması uyanıklığı artırırken, bir κ reseptör agonistinin uygulanması NREM uykusunu artırır. Yerinde melezleme (*in situ hibridizasyon*) tekniği, TMÇ'deki nöronların endomorfın (bir μ reseptör agonisti) saldırdığını, buna karşın lateral PB çekirdeklerinin dinorfin (bir κ reseptör agonisti) saldırdığını gösterir. Dinorfin ayrıca POA içinde salınır ve uykuyu sağlamak için yerel bir kaynak olabilir.

Son zamanlarda VLPO nöronlarının fizyolojik glikoz konsantrasyonları tarafından uyarıldığı ve dolayısıyla VLPOya glikoz infüzyonunun uykuyu arttırabileceği gösterilmiştir (Varin ve ark., 2015). Yüksek sükröz seviyeleri ise hipokretin nöronlarını

engeller (Yamanaka ve ark., 2003). Bu etkiler şeker oranı yüksek bir yemek yedikten sonra neden uykulu hissedildiğini açıklayabilir.

POA ısıya duyarlı (termosensitif) nöronlar da içerir (Boulant ve Dean, 1986). MnPOA'daki sıcaklığa hassas nöronlar uykuyu aktiveleştirici etki gösterir. Suprakiazmatik çekirdek kor vücut ısı ve uyanıklık ritimlerini eşleştirir. Kor vücut ısındaki azalma uykuyu artırma ise uyanıklık ile eşleştirilmiştir (Szymusiak, 2018). Periferik damar vazodilatasyonuna bağlı cilt ısındaki artış ısı kaybı yaparak kor vücut ısındaki düşmeye neden olur. Kor vücut ısındaki düşme ve uykuyu başlatıcı beraber gerçekleşir. Uykuyu başlatıcısında yüksek olan distal-proksimal fark, uykunun ilerleyen zamanlarında sabit kalır (hem cilt hem kor vücut ısı beraber düştüğünden) (Szymusiak, 2018).

NREM uykusunu desteklemeye ek olarak, VLPO ve MnPO nöronları uykuyu yoksunluğuna verilen homeostatik yanıtı aracılık etmeye de yardımcı olur. Artan uykuyu basıncı ile her iki bölgedeki nöronlar da uykuyu yoksunluğu döneminde ve sonraki uykuyu sırasında daha hızlı ateşlenir (Alam ve ark., 2014). VLPO aktivitesindeki bu artış, bir AD antagonisti tarafından bloke edilebilir ve yapay ortamdaki elektrofizyolojik çalışmalar, ADnin VLPO nöronlarını doğrudan ve dolaylı olarak, GABAerjik aferentleri presinaptik olarak engelleyerek uyandırdığını gösterir (Chamberlin ve ark., 2003; Gallopin ve ark., 2005).

VLPO ve MnPO, en çok çalışılan NREM uykusunu oluşturan beyin bölgeleridir, ancak bu nöronların kesin kimliği ve işlevi kısmen anlaşılmıştır. Bunun nedeni, bu çekirdeklerin birçok uykuda aktif olan nöron içermesine rağmen, uyanırken aktif olan nöronlarla karışmış olmaları ve bu grubun kesin nörokimyasal kimliklerinin bilinmemesidir. Ek olarak, VLPO iki tip uykuda aktif olan nöron içerir: bir grup AD tarafından uyarılır ve homeostatik uykuyu basıncına yanıt olarak uykuyu başlatır ve diğer grup ADye yanıt vermez ancak asetilkolin, NE ve 5-HT tarafından engellenir (Gallopin ve ark., 2005).

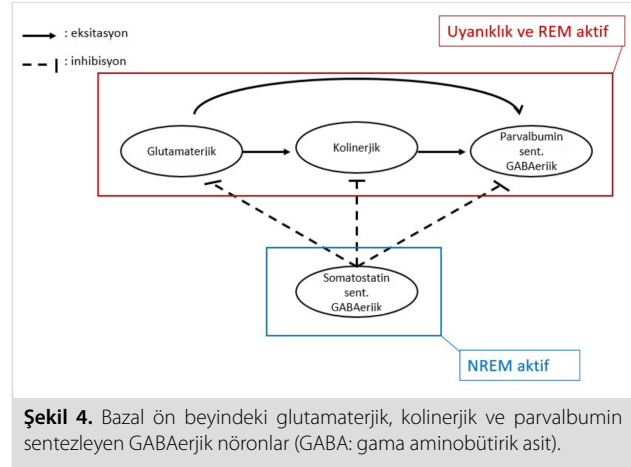
Bazal Ön Beyin

BÖ'deki çoğu nöron uyanırken aktif olmasına rağmen, diğerleri esas olarak NREM uykusunda aktiftir (Hassani ve ark., 2009). Bu nöronlar çoğunlukla GABAerjiktir ve genellikle NREM uykusunun başlamasından birkaç saniye önce ateşlenmeye başlarlar ve daha sonra NREM uykusu boyunca en yüksek hızlarında ateşlenirler (Hassani ve ark., 2009). Bu uykuda aktif olan nöronların bazıları korteksi besler, böylece kortikal nöronların doğrudan inhibisyonu yoluyla NREM uykusunu başlatırlar (Manns ve ark., 2000).

BÖ'de üç ana hücre tipi vardır: kolinerjik, glutamaterjik ve GABAerjik. GABAerjik nöronlar ise iki tiptir: parvalbumin sentezleyen ve somatostatin sentezleyen (Şekil 4). Bazal ön beyindeki glutamaterjik, kolinerjik ve parvalbumin sentezleyen GABAerjik nöronlar uyanıklıkta ve REM uykusunda aktiftir, somatostatin sentezleyen GABAerjik nöronlar ise diğer bölgeleri engelleyerek NREM uykusunda aktiftir (Han ve ark., 2014; Xu ve ark., 2015).

Akkumbens Çekirdeğinin GABAerjik Uyku Nöronları

Yakın zamanda yapılan bir araştırma, kafeinin tetiklediği uyanma etkisinin VLPO aracılığıyla değil, akkumbens çekirdeğindeki (nucleus accumbens, NA) GABAerjik nöronlar ve adenozin A2R ve dopamin D2 reseptörlerinin bulunması aracılığı ile olduğunu göstermiştir (Lazarus ve ark., 2011). NA'daki GABAerjik nöronlar, hipotalamustaki hipokretin ve histamin nöronları ve LS'deki NE nöronlarını engelleyerek uykuyu başlatabilir (Lazarus ve ark., 2013).



Şekil 4. Bazal ön beyindeki glutamaterjik, kolinerjik ve parvalbumin sentezleyen GABAerjik nöronlar (GABA: gama aminobütirik asit).

Retiküler Talamik Çekirdeğin GABAerjik Uyku Nöronları

Retiküler talamik çekirdekteki GABAerjik nöronlar uykunun başlatılması, sürdürülmesi ve NREM uykusu esnasında uykuyu içiciği ve delta oluşumundan sorumludur (Huguenard ve McCormick, 2007). Uyanıklık esnasında retiküler talamik çekirdekteki GABAerjik nöronlar LH'deki GABAerjik nöronlar ve kolinerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve histaminerjik nöronlar tarafından engellenir (Herrera ve ark., 2016). Bu inhibisyon ortadan kalktığında uykuya başlar.

Parafasiyal Bölge

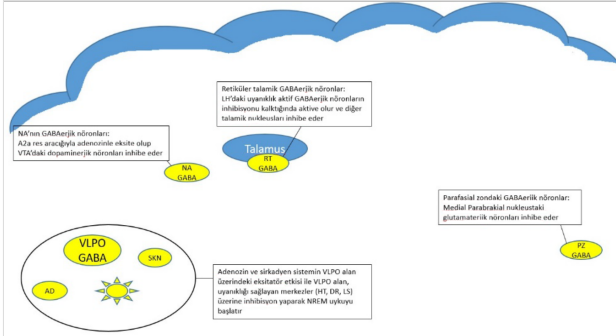
NREM uykusu üzerine yapılan çoğu araştırma, POA ve BÖ'ye odaklanmıştır, ancak erken dönem kesi çalışmaları, kaudal beyin sapının ayrıca NREM uykusunu destekleyen nöronlar içerdiğini ileri sürmüştür (Batini ve ark., 1958). Parafasiyal bölgedeki GABAerjik/glisinerjik nöronlar, NREM uykusu sırasında Fos proteinini sergilerler (Anacleto ve ark., 2014).

Kortikal Uykuda Aktif Olan Nöronal Nitrik Oksit Sentaz Nöronları

Çoğu kortikal nöron uyanırken aktif olmasına rağmen, bir grup özellikle NREM uykusu sırasında aktiftir. Bu hücreler nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) üretir. Kortikal nNOS nöronlarının Fos proteinini sergilemeleri, NREM uykusu ve NREM uykusu sırasında yavaş dalga aktivitesi miktarları ile ilişkilidir (Gerashchenko ve ark., 2008; Morairty ve ark., 2013). nNOS nöronlarının homeostatik uykuyu dürtüsüne yanıt verdiği ve korteks içinde uzun uzantılar aracılığı ile yavaş kortikal ritimleri senkronize ettiği ve GABA ve nitrik oksit salgıladığı düşünülmektedir (Morairty ve ark., 2013).

REM UYKUSUNUN DÜZENLENMESİ

Hobson ve McCarley 1975te, REM uykusunun, REM uykusu- nu oluşturan kolinerjik PPT/LDT nöronları ile REM uykusunu baskılayan monoaminerjik nöronlar arasındaki karşılıklı etkileşimler tarafından düzenlendiğini öne sürmüşlerdir (Hobson ve ark., 1975). Yeni çalışmalar ise sublaterodorsal (SLD) çekirdeğin glutamaterjik nöronlarının temel bölge olduğu ve kolinerjik ve monoaminerjik nöronların düzenleyici olarak kabul edildiği yeni bir modele yol açmıştır (Şekil 5). SLD bölgesinin, EEG aktivasyonu için çıkan uzantılar ve kas atonisini tetikleyen inen uzantılar sağladığı düşünülmektedir. REM uykusu sırasında, SLD çekirdek nöronları ventrolateral periakvaduktal gri madde (vPAG) / lateropontin tegmental (LPT) çekirdeğin REM uykusunu baskılayan nöronlarını engeller, ancak uyanıklık ve NREM uykusu sırasında SLD çekirdek, vPAG/LPT çekirdek tarafından karşılıklı olarak engellenir (Boissard ve ark., 2002; Lu ve ark., 2006; Weber ve ark., 2015).



Şekil 5. NREM uykusunu sağlayan sistemler (NREM: hızlı göz hareketleri [rapid eye movements, REM] olmayan [non-REM]; AD: adenozin; A2a: adenozin 2a reseptörü; LH: lateral hipotalamus; PZ: parafasiyal zon; RT: retiküler talamus; SKN: suprakiazmatik çekirdek; VLPO: ventrolateral preoptik alan; VTA: ventral tegmental alan).

SLD çekirdek ve vPAG/LPT çekirdek arasındaki bu dinamik etkileşim, birkaç beyin bölgesi tarafından düzenlenir. PPT/LDT çekirdeklerden gelen asetilkolin, medulladan çıkan uzantılar ve MCH sistemi REM uykusuna yönlendirirken, monoaminler ve hipokretinler bunun tersini yapar.

REM uykusunun başlangıcı, LH bölgesinde yerleşen REM-açık (REM uykusunu tetikleyen, REM-on) MCH/GABAerjik nöronların iç (intrinsik) ve dış (ekstrinsik) kaynaklı aktivasyonu sonucu oluşur. REM uykusu başlangıcında bu nöronlar REM-kapalı (REM uykusunu baskılayan, REM-off) GABAerjik nöronları engeller. Glutamateryik SLD nöronlarının inhibisyonu da, premotor nöronlara

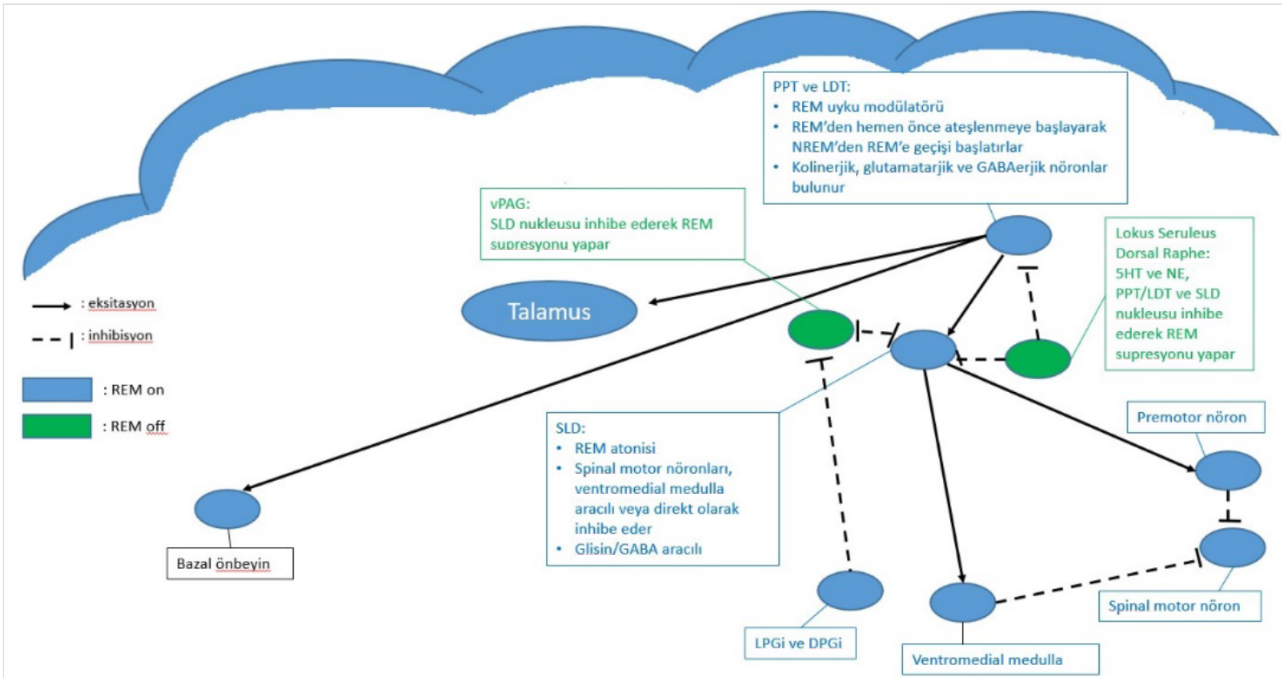
GABAerjik/glisinerjik eksitator uyarılar göndererek kas atonisine neden olur. LH, dorsal paragigantoseüler retiküler (DPGi) çekirdek ve vPAG'daki GABAerjik nöronlar, REM uykusu esnasında, REM-kapalı hipokretinerjik ve aminerjik nöronları engeller. REM uykusundan çıkış uyanıklık sistemlerinin aktivasyonu ile olur. Uyanıklık sistemleri REM-açık GABAerjik nöronları engeller (Şekil 6).

REM uykusu kas atonisini kontrol eden inen yollar daha net açıklanabilirken, REM uykusu sırasında kortikal aktiviteyi ve rüya görmeyi kontrol eden çıkan yollar henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

REM-Açık Nöronlar

Pedinkülopontin ve Laterodorsal Tegmental Çekirdekler

Tarihsel olarak, PPT/LDT çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlar, pontin REM uykusu jeneratörünün temel unsurları olarak kabul edilmiştir, ancak son zamanlardaki çalışmaların ışığında artık bu nöronlar merkezi unsurlardan ziyade düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir. Dorsal ponsdaki asetilkolin seviyeleri, REM uykusu sırasında, uyanıkken olduğu gibi yüksektir ve kolinerjik bir agonist olan karbakolün laterodorsal ponsa mikroenjeksiyonu, kedilerde uzun süreli, kemirgenlerde ise daha az derecede REM uykusu benzeri bir durum üretir (Kubin, 2001). Jukstasölüler kayıtlar, kolinerjik nöronların esas olarak REM uykusu ve uyanıklık sırasında ateşlendiğini göstermiştir (Boucetta ve ark., 2014). PPT/LDT çekirdeklerdeki kolinerjik nöronların ışık uyarımı da, NREM uykusundan REM uykusuna geçişi teşvik eder (Van Dort ve ark., 2015).



Şekil 6. 'REM-açık' ve 'REM-kapalı' sistemler (REM: hızlı göz hareketleri [rapid eye movements] uykusu; DPGi: dorsal paragigantoseüler retiküler çekirdek; 5-HT: serotonin; LDT: laterodorsal tegmental; LPT: lateral paragigantoseüler retiküler; NE: norepinefrin; PPT: pedinkülopontin tegmental; SLD: sublaterodorsal; vPAG: ventral periaqueductal gri madde).

Son çalışmalar, PPT/LDT çekirdeklerin kolinerjik olmayan nöronlarına ışık tutmaya başlamıştır (Boucetta ve ark., 2014; Cox ve ark., 2016). Bu bölgedeki çoğu glutamaterjik nöron, REM uykusundan hemen önce ateşlenmeye başlar ve REM uykusu sırasında devam eder. PPT/LDT bölgesindeki diğer bir nöron grubu olan

GABAerjik nöronlar esas olarak uyanıkken aktif görünmektedir, ancak bazıları REM uykusu sırasında NREM uykusuna göre daha aktiftir. Bu üç PPT/LDT grubunun REM uykusunu düzenlemek için birlikte nasıl çalıştığı henüz bilinmemektedir.

Sublaterodorsal Çekirdek

Çığır açan araştırmalar, 1960larda ve 1970lerde, REM uykusu sırasında kas atonisi oluşturmak için çok önemli olan başka bir pontin bölgeyi tanımlamıştır. Bu bölge, kaudal LDT çekirdek ve LSnin hemen ventralinde yer alır ve SLD çekirdek olarak adlandırılır.

REM-açık nöronları SLD'de bulunur. SLD, REM uykusunun tüm özelliklerini aktif olarak destekleyen glutamaterjik nöronlar içerir ve biri ön beyne rostral uzanan ve kortikal aktivasyon ve hipokampal teta aktivitesi oluşturan, diğeri kaudal olarak kas atonisini oluşturmak üzere ventromedial medullaya (VMM) ve spinal motor nöronlara uzanan iki gruba ayrılır (Erickson ve ark., 2019). SLD ayrıca REM-kapalı nöronlarına yansıyan ve bunları engelleyen GABAerjik nöronlar da içerir (Lu ve ark., 2006).

REM uykusu sırasında, SLD nöronları muhtemelen PPT/LDT çekirdeklerin kolinerjik nöronları tarafından aktive edilir. Canlı ve yapay ortamdaki kayıtlar, karbakolün REM uykusunda aktif olan ve spinal olarak uzanan SLD nöronlarını uyandırdığını göstermektedir (Sakai ve ark., 2001; Weng ve ark., 2014). Bununla birlikte, SLD çekirdekteki kolinerjik sinyalleme blok edilmesi REM uykusu miktarını ve sürelerini değiştirmediği için bu kolinerjik girdi gerekli olmayabilir (Grace ve ark., 2014).

SLD çekirdeğinin nasıl kas atonisi ürettiğine dair iki model önerilmektedir. Birinci model, SLD çekirdeğinin spinal motor nöronları engelleyen VMM'deki nöronları uyandırdığını öne sürer (Chase ve ark., 1984). Diğer model ise, SLD nöronlarının medullayı atlattığını ve motor nöronları engellemek için glisin ve/veya GABA kullanan spinal ara nöronları doğrudan uyandırdığını önerir (Lu ve ark., 2006). Bu nöronlar motor nöronları esas olarak glisin kullanarak hiperpolarize eder, fakat aynı zamanda GABA-A ve GABA-B reseptörleri üzerinde etkili olan GABA'yı da küçük bir ölçüde kullanır. SLD, PPT ve LDT çekirdeklerde yer alan kolinerjik ve kolinerjik olmayan nöronların ve retiküler formasyonda yer alan glutamaterjik nöronların hem uyanırken hem de REM uykusu esnasında aktif olduğu ve REM uykusu sırasında talamus ve hipotalamusa rostral olarak uzandığı ve kortikal aktivasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (Boissard ve ark., 2002; Fort ve ark., 2009).

REM uykusu sırasında dentat girus, ön singulat, retrosplenial ve medial entorinal korteksler dâhil olmak üzere bazı limbik kortikal yapıların da aktif hale geçtiği gösterilmiştir. Supramamiller çekirdeğin lateral kısmı, REM uykusu sırasında dentat granül hücrelerini aktive ederken, klaustrum diğer kortikal yapıları aktive eder (Renouard ve ark., 2015; Billwiller ve ark., 2017). Bu yapılar ve REM uykusu oluşturan diğer çekirdekler arasındaki bağlantı henüz tanımlanmamıştır.

Ventromedial Medulla

VMM'de ventral gigantoselüler retiküler (GiV) ve alfa gigantoselüler retiküler (GiA) çekirdeklerdeki nöronlar REM uykusu atonisi için gereklidir (Luppi ve ark., 2012). Bu glisinerjik ve muhtemelen GABAerjik nöronlar REM uykusu sırasında aktiftir; SLD çekirdekten girdi alırlar; omurilik ve beyin sapı motor nöronlarına yansıtılır ve uyarıldığında motor nöronlarda glisinerjik postsinaptik potansiyeller üretirler (Soja ve ark., 1987; Boissard ve ark., 2002). Hayvanlar REM uykusuna girdiğinde VMM'deki glutamat seviyeleri artar ve bu nöronlar üzerindeki glutamaterjik sinyalleme blok edilmesi kas atonisi olmadan REM uykusu ile sonuçlanır (Lai ve Siegel, 1988). Ek olarak, kaudal GiV'deki bir glutamaterjik hücre grubu da, REM uykusu atonisini tetikleyici gibi görünmektedir (Vettrivell ve ark., 2009).

Diğer medullar nöronlar da LS, DR ve vPAG/LPT çekirdek gibi ponsun REM-kapalı nöronlarını engeller. Bu nöronlar DPGi ve lateral paragigantoselüler retiküler (LPGi) çekirdeklerde, GiV ve

GiAnın lateral ve dorsal bölgelerinde bulunur. DPGi ve LPGinin REM uykusunda aktif GABAerjik nöronları, LS ve vPAG/LPT çekirdeği engeller (Goutagny ve ark., 2008). LPGi nöronlarının veya vPAG'deki terminallerinin ışık uyarımı ise, REM uykusunu uzatır veya REM uykusuna geçişleri arttırırken, bu nöronların kemogenetik inhibisyonu REM uykusunu azaltır (Weber ve ark., 2015).

REM-Kapalı Nöronlar

REM uykusunun uyanıklıkla pek çok benzerliği vardır; kortikal aktivite senkronize değildir, kortikal metabolizma yüksektir ve zihinsel aktivite karmaşıktır. Ayrıca hem insanlar hem de hayvanlar hızlı bir şekilde REM uykusundan uyanıklığa geçebilir, fakat uyanıklıktan REM uykusuna geçişleri ne engeller?

LS ve DRnin monoaminergic nöronları da dâhil olmak üzere, ponsdaki birkaç nöronal grup uyanıklık esnasında REM uykusunu baskılamaktadır. Bu nöronlar uyanıklık sırasında çok aktiftir, ancak REM uykusu sırasında neredeyse sessizdir. NE ve 5-HT, PPT/LDT çekirdeklerinin kolinerjik nöronlarını engeller (Luebke ve ark., 1992; Williams ve Reiner, 1993) ve monoamin seviyelerini arttıran antidepresanlar sıklıkla REM uykusunu bastırır.

Diğer bir REM-kapalı nöron grubu, vPAG ve LPT çekirdeğinde bulunur (Boissard ve ark., 2003). vPAG/LPT çekirdeği, SLD çekirdeğine GABAerjik uzantılar gönderir ve vPAG/LPT bölgesinin lezyonları veya farmakolojik olarak engellenmesi REM uykusunu arttırır (Lu ve ark., 2006; Sapin ve ark., 2009). vPAG/LPT çekirdeği, SLD çekirdeğine gönderdiği GABAerjik uzantılar yoluyla REM uykusunu baskılar (Hayashi ve ark., 2015; Weber ve ark., 2015).

REM Uykusunun Hipotalamik Kontrolü

Onlarca yıldır, REM uykusu araştırması beyin sapına odaklanmış, ancak araştırmacılar son zamanlarda POA, LH ve PH'de REM uykusunu oluşturmaya ve düzenlemeye yardımcı olan nöronları tanımlamışlardır. Bu bölgeler, hem NREM hem de REM uykusu sırasında en yüksek düzeyde aktif olan birçok nöron içerir, ancak bazıları ağırlıklı olarak REM uykusunda aktiftir. Bu nöronların çoğunun nörokimyasal kimliği bilinmemekle birlikte, iki özgün grup tanımlanmıştır: bunlardan biri VLPO'nun hemen dorsalinde ve medialinde bulunan GABAerjik/galaninerjik nöronlardır. Bu nöronlar REM uykusu sırasında aktiftir ve lezyonları REM uykusunu azaltır (Lu ve ark., 2002). Bu nöronlar aynı zamanda DR, LS ve vPAG/LPT çekirdeği besler, bu da VLPO'nun REM uykusunu baskılayan beyin sapı nöronlarını engelleyerek REM uykusunu destekleyebileceğini düşündürür. Diğerleri ise, LH ve PH boyunca dağılır ve bir nöropeptit olan MCH'yi üretir. Bu hücreler SLD çekirdeği ve diğer birçok bölgeyi besler ve REM uykusu sırasında en yüksek düzeyde ateşlenir (Hassani ve ark., 2009). Birkaç çalışma, MCH nöronlarının ışık ile aktivasyonunu veya kimyasal aktivasyonunun REM uykusunu arttırdığını göstermektedir (Jego ve ark., 2013; Tsunematsu ve ark., 2014; Vettrivell ve ark., 2016).

MCH nöronları, GABA ve/veya glutamatın birlikte salınması yoluyla da hedef nöronları etkileyebilir. MCH nöronlarından glutamat salınması, pontin REM-açık nöronları doğrudan aktive ederken, MCH ve GABA salınması, REM-kapalı nöronları engeller (Jego ve ark., 2013; Chee ve ark., 2015).

LH'nin hipokretin nöronları, MCH nöronları ile karışmıştır ancak REM uykusu üzerinde tamamen zıt etkilere sahiptir. Hipokretin-Anın ventrikül içi enjeksiyonu, REM uykusunu azaltır (Mieda ve ark., 2011) ve hipokretin nöronlarının ışık ile aktivasyonu, fareleri REM uykusundan uyandırır (Adamantidis ve ark., 2007). Benzer şekilde, hipokretin nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, REM uykusunu güçlü bir şekilde bastırır (Sasaki ve ark., 2011), hipokretin antagonistleri REM uykusunu arttırır ve REM uykusuna geçiş hızlandırır. Kemirgenlerde ve narkolepsili kişilerde hipokretin nöronlarının kronik kaybı, REM uykusunun

düzenlenmesinde bozukluğa, günün herhangi bir saatinde REM uykusuna ve kas atonisi ve rüya benzeri halüsinasyonlar gibi REM uykusu parçalarının uyanıklığa karışmasına neden olur. Hipokretin nöronları, LS, DR, vPAG/LPT çekirdek gibi REM-kapalı nöronları yoğun bir şekilde engeller (Hasegawa ve ark., 2014). Hipokretin nöronları esas olarak uyanıklık sırasında aktif olduğundan, hipokretinin uyanıklık esnasında REM uykusunu tonik olarak baskılaması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

- Adamantidis A, Salvert D, Goutagny R, Lakaye B, Gervasoni D, Grisar T, et al. Sleep architecture of the melanin-concentrating hormone receptor 1-knockout mice. *European journal of neuroscience* 2008; 27(7): 1793-1800.
- Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, De Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* 2007;450(7168): 420-424.
- Alam MA, Kumar S, McGinty D, Alam MN, Szymusiak R. Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep. *Journal of neurophysiology* 2014;111(2): 287-299.
- Anacleto C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, and P. M. Fuller (2014). "The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center." *Nature neuroscience* 17(9): 1217-1224.
- Anacleto C, Pedersen NP, Ferrari LL, Venner A, Bass CE, Arrigoni E, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nature communications* 2015; 6(1): 1-14.
- Aston-Jones G. and Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28: 403-450.
- Batini C, Moruzzi G, Palestini M, Rossi GF, Zanchetti A. Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. *Science* 1958; 128(3314): 30-32.
- Billwiller F, Renouard L, Clement O, Fort P, Luppi PH. Differential origin of the activation of dorsal and ventral dentate gyrus granule cells during paradoxical (REM) sleep in the rat. *Brain Structure and Function* 2017; 222(3): 1495-1507.
- Bjorness TE, Dale N, Mettlach G, Sonneborn A, Sahin B, Fienberg AA, et al. An adenosine-mediated glial-neuronal circuit for homeostatic sleep. *Journal of Neuroscience* 2016; 36(13): 3709-3721.
- Boissard R, Fort P, Gervasoni D, Barbagli B, Luppi PH. Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *European Journal of Neuroscience* 2003; 18(6): 1627-1639.
- Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *European Journal of Neuroscience* 2002. 16(10): 1959-1973.
- Bonnavion P, Jackson AC, Carter ME, De Lecea L. Antagonistic interplay between hypocretin and leptin in the lateral hypothalamus regulates stress responses. *Nature communications* 2015; 6(1): 1-14.
- Boucetta S, Cissé Y, Mainville L, Morales M, Jones BE. Discharge profiles across the sleep-waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. *Journal of Neuroscience* 2014; 34(13): 4708-4727.
- Boulant JA, Dean JB. Temperature receptors in the central nervous system. *Annual review of physiology* 1986; 48(1): 639-654.
- Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal L, Mandel R, Gage FH. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *Journal of neuroscience* 1988; 8(11): 4007-4026.
- Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature neuroscience* . 2010; 13(12): 1526-1533.
- Chamberlin N, Arrigoni E, Chou T, Scammell T, Greene R, Saper C. Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 2003; 119(4): 913-918.
- Chase M, Enomoto S, Hiraba K, Katoh M, Nakamura Y, Sahara Y, et al. Role of medullary reticular neurons in the inhibition of trigeminal motoneurons during active sleep. *Experimental neurology* 1984; 84(2): 364-373.
- Chee MJ, Arrigoni E, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone neurons release glutamate for feedforward inhibition of the lateral septum. *Journal of Neuroscience* 2015; 35(8): 3644-3651.
- Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience* 2002; 22(3): 977-990.
- Cox J, Pinto L, Dan Y. Calcium imaging of sleep-wake related neuronal activity in the dorsal pons. *Nature communications* 2016; 7(1): 1-7.
- De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao XB, Foye P, Danielson P, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95(1): 322-327.
- Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nature neuroscience* 2016; 19(10): 1356-1366.
- Erickson E, Ferrari LL, Gompf HS, Anacleto C. Differential role of pontomedullary glutamatergic neuronal populations in sleep-wake control. *Frontiers in neuroscience* 2019. 13: 755.
- Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, Evrard HC, Laureys S, Edlow BL, et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 2016; 87(23): 2427-2434.
- Fort P, Bassetti CL, Luppi PH. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *European Journal of Neuroscience* 2009; 29(9): 1741-1753.
- Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological reviews* 1999; 51(1): 83-133.
- Fuller P, Sherman D, Pedersen NP, Saper CB, Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *Journal of Comparative Neurology* 2011; 519(5): 933-956.
- Furman M, Zhan Q, McCafferty C, Lerner BA, Motelow JE, Meng J, et al. Optogenetic stimulation of cholinergic brainstem neurons during focal limbic seizures: Effects on cortical physiology. *Epilepsia* 2015; 56(12): e198-e202.
- Gallopin T, Fort P, Eggemann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000; 404(6781): 992-995.
- Gallopin T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, et al. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 2005; 134(4): 1377-1390.
- Gaus S, Strecker R, Tate B, Parker R, Saper C. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 2002; 115(1): 285-294.
- Gerashchenko D, Wisor JP, Burns D, Reh RK, Shiromani PJ, Sakurai T, et al. Identification of a population of sleep-active cerebral cortex neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(29): 10227-10232.
- Gompf HS, Anacleto C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. *Current opinion in physiology* 2020;15: 143-151.
- Goutagny R, Luppi PH, Salvert D, Lapray D, Gervasoni D, Fort P. Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat. *Neuroscience* 2008; 152(3): 849-857.
- Grace KP, Vanstone LE, Horner RL. Endogenous cholinergic input to the pontine REM sleep generator is not required for REM sleep to occur. *Journal of Neuroscience* 2014; 34(43): 14198-14209.
- Greco M, Fuller PM, Jhou TC, Martin-Schild S, Zadina JE, Hu Z, et al. Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain research* 2008; 1245: 96-107.
- Halassa MM, Florian C, Fellin T, Munoz JR, Lee SY, Abel T, et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron* 2009; 61(2): 213-219.
- Han Y, Shi YF, Xi W, Zhou R, Tan Zb, Wang H, et al. Selective activation of cholinergic basal forebrain neurons induces immediate sleep-wake transitions. *Current Biology* 2014; 24(6): 693-698.

- Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *The Journal of clinical investigation* 2014; 124(2): 604-616.
- Hassani OK, Lee MG, Henny P, Jones BE. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *Journal of Neuroscience* 2009; 29(38): 11828-11840.
- Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(7): 2418-2422.
- Hayashi Y, Kashiwagi M, Yasuda K, Ando R, Kanuka M, Sakai K, et al. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. *Science* 2015; 350(6263): 957-961.
- Herrera CG, Cadavieco MC, Jago S, Ponomarenko A, Korotkova T, Adamantidis A.. Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nature neuroscience* 2016;19(2): 290-298.
- Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 1975; 189(4196): 55-58.
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature* 2004; 430(6995): 78-81.
- Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends in neurosciences* 2007; 30(7): 350-356.
- Ito H, Yanase M, Yamashita A, Kitabatake C, Hamada A, Suhara Y, et al. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. *Molecular brain* 2013; 6(1): 1-10.
- Jago S, Glasgow SD, Herrera CG, Ekstrand M, Reed SJ, Boyce R, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nature neuroscience* 2013; 16(11): 1637-1643.
- John J, Kumar VM. Effect of NMDA lesion of the medial preoptic neurons on sleep and other functions. *Sleep* 1998; 21(6): 587-598.
- Kaur S, Pedersen NP, Yokota S, Hur EE, Fuller PM, Lazarus M, et al. Glutamatergic signaling from the parabrachial nucleus plays a critical role in hypercapnic arousal. *Journal of Neuroscience* 2013; 33(18): 7627-7640.
- Kim T, Thankachan S, McKenna JT, McNally JM, Yang C, Choi JH, et al. Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015; 112(11): 3535-3540.
- Kroeger D, Ferrari LL, Petit G, Mahoney CE, Fuller PM, Arrigoni E. et al. Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice. *Journal of Neuroscience* 2017; 37(5): 1352-1366.
- Krueger JM, Clinton JM, Winters BD, Zielinski MR, Taishi P, Jewett KA, et al. Involvement of cytokines in slow wave sleep. *Progress in brain research* 2011; 193: 39-47.
- Kubin L. Carbachol models of REM sleep: recent developments and new directions. *Archives italiennes de biologie* 2001; 139(1): 147-168.
- Lai Y, Siegel J. Medullary regions mediating atonia. *Journal of Neuroscience* 1988; 8(12): 4790-4796.
- Lazarus M, Chen JF, Urade Y, Huang ZL. Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. *Current opinion in neurobiology* 2013; 23(5): 780-785.
- Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, Qu WM, Huang ZL, Bass CE, et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience* 2011; 31(27): 10067-10075.
- Liu YW, Li J, Ye JH. Histamine regulates activities of neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of physiology* 2010; 588(21): 4103-4116.
- Liu Z, Zhou J, Li Y, Hu F, Lu Y, Ma M, et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron* 2014; 81(6): 1360-1374.
- Lu J, Bjorkum AA, Xu M, Gaus SE, Shiromani PJ, Saper CB. Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience* 2002; 22(11): 4568-4576.
- Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience* 2000; 20(10): 3830-3842.
- Lu J, Jhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *Journal of Neuroscience* 2006; 26(1): 193-202.
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006; 441(7093): 589-594.
- Luebke J, Greene R, Semba K, Kamondi A, McCarley R, Reiner P. Serotonin hyperpolarizes cholinergic low-threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1992; 89(2): 743-747.
- Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M. Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 1995; 65(1): 119-160.
- Luppi PH, Clement O, Sapin E, Peyron C, Gervasoni D, Léger L, ET AL. Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2012; 463(1): 43-52.
- Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. *Nature neuroscience* 2014; 17(10): 1298-1303.
- Manns ID, Alonso A, Jones BE. Discharge properties of juxtacellularly labeled and immunohistochemically identified cholinergic basal forebrain neurons recorded in association with the electroencephalogram in anesthetized rats. *Journal of neuroscience* 2000; 20(4): 1505-1518.
- McGinty DJ, Serman MB. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science* 1968; 160(3833): 1253-1255.
- McKenna JT, Thankachan S, Uygun DS, Shukla C, McNally JM, Schiffino FL, et al. Basal forebrain parvalbumin neurons mediate arousals from sleep induced by hypercarbia or auditory stimuli. *Current Biology* 2020; 30(12): 2379-2385. e2374.
- Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, Sakurai T. Differential roles of orexin receptor-1 and-2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *Journal of Neuroscience* 2011; 31(17): 6518-6526.
- Morairty SR, Dittrich L, Pasumarthi RK, Valladao D, Heiss JE, Geraschenko D, et al. A role for cortical nNOS/NK1 neurons in coupling homeostatic sleep drive to EEG slow wave activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110(50): 20272-20277.
- Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia caused by serotonin depletion is due to hypothermia. *Sleep* 2015; 38(12): 1985-1993.
- Nitz D, Siegel J. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1997; 273(1): R451-R455.
- Nitz D, Siegel J. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience* 1997; 78(3): 795-801.
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276(5316): 1265-1268.
- Radulovacki M, Virus R, Djuricic-Nedelson M, Green R. Adenosine analogs and sleep in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1984; 228(2): 268-274.
- Ren S, Wang Y, Yue F, Cheng X, Dang R, Qiao Q, et al. The paraventricular thalamus is a critical thalamic area for wakefulness. *Science* 2018;362(6413): 429-434.
- Renouard L, Billwiller F, Ogawa K, Clément O, Camargo N, Abdelkarim M, et al. The supramammillary nucleus and the claustrum activate the cortex during REM sleep. *Science advances* 2015; 1(3): e1400177.
- Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. *Archives italiennes de biologie* 2001; 139(1): 93-107.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92(4): 573-585.

- Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, Aubert C, Gay N, Jouvet M. Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience* 1989; 32(3): 669-683.
- Sapin E, Lapray D, Bérard A, Goutagny R, Léger L, Ravassard P, et al. Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. *PLoS One* 2009; 4(1): e4272.
- Sasaki K, Suzuki M, Mieda M, Tsujino N, Roth B, Sakurai T. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *PLoS one* 2011; 6(5): e20360.
- Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017; 93(4): 747-765.
- Schmitt LI, Sims RE, Dale N, Haydon PG. Wakefulness affects synaptic and network activity by increasing extracellular astrocyte-derived adenosine. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(13): 4417-4425.
- Schöne C, Apergis-Schoute J, Sakurai T, Adamantidis A, Burdakov D. Coreleased orexin and glutamate evoke nonredundant spike outputs and computations in histamine neurons. *Cell reports* 2014; 7(3): 697-704.
- Sherin J, Shiromani P, McCarley R, Saper C. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996; 271(5246): 216-219.
- Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience* 1998; 18(12): 4705-4721.
- Soja PJ, Morales FR, Baranyi A, Chase MH. Effect of inhibitory amino acid antagonists on IPSPs induced in lumbar motoneurons upon stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis during active sleep. *Brain research* 1987; 423(1-2): 353-358.
- Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain research* 1999; 840(1-2): 138-147.
- Steininger TL, Gong H, McGinty D, Szymusiak R. Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *Journal of Comparative Neurology* 2001; 429(4): 638-653.
- Steriade M, Dossi RC, Pare D, Oakson G. Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1991; 88(10): 4396-4400.
- Szymusiak R. Body temperature and sleep. *Handbook of clinical neurology* 2018; 156: 341-351.
- Szymusiak R, McGinty D. Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain research* 1986; 370(1): 82-92.
- Tsunematsu T, Ueno T, Tabuchi S, Inutsuka A, Tanaka KF, Hasuwa H, et al. Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *Journal of Neuroscience* 2014; 34(20): 6896-6909.
- Van Dort CJ, Zachs DP, Kenny JD, Zheng S, Goldblum RR, Gelwan NA, et al. Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015; 112(2): 584-589.
- Varin C, Rancillac A, Geoffroy H, Arthaud S, Fort P, Gallopin T. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: a new link between sleep and metabolism. *Journal of Neuroscience* 2015; 35(27): 9900-9911.
- Venner A, Anacleit C, Broadhurst RY, Saper CB, Fuller PM. A novel population of wake-promoting GABAergic neurons in the ventral lateral hypothalamus. *Current Biology* 2016; 26(16): 2137-2143.
- Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q, Lu J. Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. *Journal of Neuroscience* 2009; 29(29): 9361-9369.
- Vetrivelan R, Kong D, Ferrari LL, Arrigoni E, Madara JC, Bandaru SS, et al. Melanin-concentrating hormone neurons specifically promote rapid eye movement sleep in mice. *Neuroscience* 2016; 336: 102-113.
- von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71(3): 249-259.
- Wang HL, Morales M. Pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *European Journal of Neuroscience* 2009; 29(2): 340-358.
- Weber F, Chung S, Beier KT, Xu M, Luo L, Dan Y. Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. *Nature* 2015; 526(7573): 435-438.
- Weissbourd B, Ren J, DeLoach KE, Guenther CJ, Miyamichi K, Luo L. Presynaptic partners of dorsal raphe serotonergic and GABAergic neurons. *Neuron* 2014; 83(3): 645-662.
- Weng F, Williams R, Hawryluk J, Lu J, Scammell T, Saper C, et al. Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. *The Journal of physiology* 2014; 592(7): 1601-1617.
- Williams JA, Reiner PB. Noradrenaline hyperpolarizes identified rat mesopontine cholinergic neurons in vitro. *Journal of Neuroscience* 1993; 13(9): 3878-3883.
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience* 2001; 21(5): 1787-1794.
- Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nature neuroscience* 2015; 18(11): 1641-1647.
- Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003; 38(5): 701-713.
- Yoshida K, McCormack S, España RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 2006; 494(5): 845-861.
- Yu X, Ye Z, Houston CM, Zecharia AY, Ma Y, Zhang Z, et al. Wakefulness is governed by GABA and histamine cotransmission. *Neuron* 2015; 87(1): 164-178.
- Yu X, Zecharia A, Zhang Z, Yang Q, Yustos R, Jager P, et al. Circadian factor BMAL1 in histaminergic neurons regulates sleep architecture. *Current Biology* 2014; 24(23): 2838-2844.
- Zant JC, Kim T, Prokai L, Szarka S, McNally J, McKenna JT, et al. Cholinergic neurons in the basal forebrain promote wakefulness by actions on neighboring non-cholinergic neurons: an opto-dialysis study. *Journal of Neuroscience* 2016; 36(6): 2057-2067.
- Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ, Moro A, Steinberg EA, Ye Z, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of a 2 adrenergic agonists. *Nature neuroscience* 2015; 18(4): 553-561.



Sirkadiyen Sistem ve Kronobiyoloji

Prof. Dr. Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yeryüzünde yaşamın varlığı ve sürdürülmesi sırasında temel enerji kaynağının güneş ve uzayda var olan döngüsel hareket olduğu bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte bu enerjiye ulaşabilme kolaylığı döngüsel farklılıklar göstermektedir. Burada dünyanın kendi eksenini etrafındaki döngüsü, dünyanın güneş etrafındaki döngüsü ve ayın dünya etrafındaki döngüsü, canlıların enerjiyi elde etme ve tüketme kapasitelerini belirlemektedir. Sonuç olarak da canlılar metabolizmalarını, yani enerji tüketme hızlarını, sürekli olarak aynı tempoda tutamazlar. Bu nedenle yeryüzündeki tek hücreli canlılardan itibaren tüm var olan türlerde zamansal-işlevsel farklılık söz konusudur. Yani canlı işlevi sürekli olarak aynı şekilde değil; bunun yerine ritmik değişkenlik gösteren bir yapıdadır. İşte bu da sirkadiyen ritim olarak adlandırdığımız yapıyı oluşturur. Kelime anlamı olarak sirkadiyen “güne bağlı” anlamına gelir. Sirkadiyen ritim gerçekten de ortalama olarak 24 saatlik bir ritmi içerir. Bu da ortalama olarak dünyanın kendi eksenini etrafındaki dönme süresine eşittir. Ancak tüm kişilerde sirkadiyen ritmin eşit sürede olmadığı ve bazı kişilerde 23 saatte bazı kişilerde de 24,8 saatte tamamlandığı bilinmektedir. Bu 24 saate uymayan sirkadiyen ritim, çevresel etkiler ile ortalama 24 saate sabitlenmektedir.

SUPRAKİAZMATİK ÇEKİRDEK

Sirkadiyen ritim temel olarak güne bağlı bir yapı şeklindedir. Yani 24 saate yakın bir döngüde belirlenir. Bu ritmi sağlayan temel organ suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek hipotalamusda bulunan bir yapıdır. Aslında suprakiazmatik çekirdek, sirkadiyen sistemin bir orkestra şefi gibidir. Bu orkestra şefi temelde retinadan olmak üzere değişik veriler alır. Bu arada homeostazın sağlanması amacıyla, organların gereksinim bilgisini edinir. Sonuç olarak da hem sirkadiyen ritmi belirleyen hormonların salgılanmasını sağlar, hem de hücrelerin sirkadiyen yapısını belirleyen uyarıları gönderir.

Suprakiazmatik Çekirdeğin Anatomisi ve Fizyolojisi

Suprakiazmatik çekirdek anatomik olarak hipotalamusta yer alır. Suprakiazmatik çekirdek pineal bezden melatonin salınmasını sağlayan temel uyarıyı oluşturur. Pineal bez insanda beyinin iki hemisferinin orta hattında, üçüncü ventrikülün arkasında bulunur. Şekli bir çam kozalağını andırdığı için latince bu anlama gelen ‘*pineae*’ sözcüğünden türemiştir. Erişkin bir insanda yaklaşık 0,8 mm uzunluğunda ve yaklaşık 100 miligram ağırlığındadır. Pineal bez, tarih boyunca en çok ilgi çeken kafa içi yapılardan biri olmuştur. Milattan önce 2. yüzyılda yaşamış olan Galen’in yazılarında dahi anatomik lokalizasyonu belirtilmiştir. Pineal beze tarihte “üçüncü göz” adı da verilmiştir. Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi, özellikle erken omurgalılarda görme sinirinden uyarı alması ve optik sinirin bazı liflerinin burada sonlanmasıdır. Yani balıklar, sürüngenler gibi erken omurgalılarda pineal bez görme merkezi gibi çalışır. İnsanda ise böyle bir işlevi yoktur. Ama insanda da pineal bez az sayıda retinosit hücresi içerir. İkincisi ise Descartes’in pineal bezi ruhun bulunduğu yer olarak tanımlamasıdır. Bugün hiçbir geçerliliğinin olmadığı bilinmesine rağmen, Descartes, pineal bezi düşüncelerin oluştuğu yer olarak tanımlamıştır.

Hipotalamusda bulunan suprakiazmatik çekirdek yaklaşık 10,000 nörondan oluşur. Suprakiazmatik çekirdek anatomik olarak kabuk (korteks) ve çekirdek (kor) olmak üzere iki bölümden oluşur (Ibata, 1999) Suprakiazmatik çekirdeğe gelen lifler (afereant lifler) hem kabuk hem de çekirdek bölümüne ulaşırlar. Retinadan gelen lifler çekirdeğe gelirler. Bu lifler suprakiazmatik çekirdeğin ana afereant lifleridir. Bu sinir lifleri retinada gangliyon hücrelerinden başlar ve optik sinirin içerisinde ilerlerler. Bu liflerin başladığı retina hücreleri melanopsin içeren gangliyon hücreleridir. Buradaki gangliyon hücreleri özellikle 460 nanometre dalga boyundaki ışığa duyarlıdır. Bu da mavi renkli ışığı oluşturur. Bu gangliyon hücreleri aynı zamanda kon ve rod hücrelerinden de uyarı alır. Yani retinal gangliyon hücreleri aynı zamanda görmeyi sağlayan retinal hücrelerden de sirkadiyen ritim oluşturu bilgisi alır. Ancak kon ve rod hücrelerinin bulunmaması yani tam görme kaybı olması durumunda da karanlık-aydınlık siklusu, sirkadiyen ritim korunur (Rae, 2021).

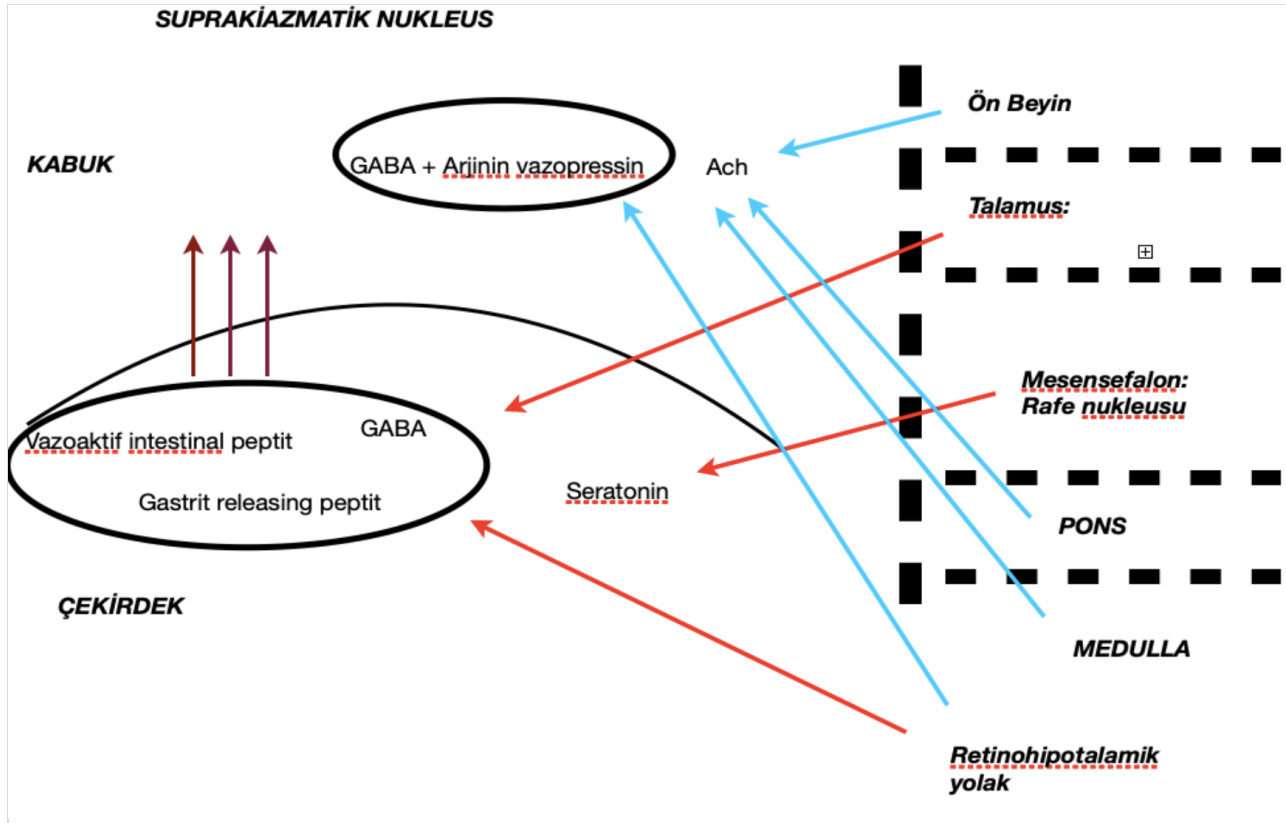
Retinal gangliyon hücrelerinden çıkan bu liflerin büyük kısmı hipotalamusa ilerler ve suprakiazmatik çekirdeğin çekirdek bölümünde sonlanırlar. Bu lifler nörotransmitter olarak da çoğunlukla gama aminobütirik asit (GABA) salgırlar. Bu çekirdek bölgesindeki GABA salan nöronlara ek olarak vazodaktif intestinal peptit ve gastrin salıcı peptit salan nöronlar da bulunur (Rae, 2021; Ibata, 1999).

Retinadan çıkan nöronların bir kısmı ise talamustaki lateral genikulat cisme ulaşır. Buradan da suprakiazmatik çekirdeğe afereant uyarı gelir. Bu uyarının, ay ışığı gibi doğal ışıkların sirkadiyen ritmi etkilemesini engellediği ve bunun ötesinde sirkadiyen ritim düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölge, lateral genikulat cisiminde intergenikulat yaprak denilen ve lateral genikulat cismin ön ve arka bölümleri arasında kalan ince bir tabakadır. Buradan suprakiazmatik çekirdeğe uyarı gittiği gibi aynı zamanda talamusa, periakvaduktal gri maddeye ve dorsomedial hipotalamik çekirdeğe de lif gider.

Suprakiazmatik çekirdeğin çekirdek kısmına gelen uyarıların üçüncü kısmı da mezensefalondaki rafe çekirdeğinden gelen uyarılardır. Rafe çekirdeğinden gelen nöronlar serotonerjik nöronlardır. Bu nöronların sirkadiyen saatin hem ışığa bağlı olarak hem de ışıktan bağımsız olarak düzenlenmesinde rol oynadığı kabul edilir.

Retinadan çıkan ve ışık uyarısını taşıyan nöronlar suprakiazmatik çekirdekte sadece çekirdeğe değil kabuk kısmına da uyarı taşırlar. Bu alandaki nöronlar, çekirdekteki aksine GABA ile birlikte arjinin vazopressin içeren nöronlardır.

Suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine gelen tek uyarı çekirdekten değildir. Bunun dışında ponstan, medulladan bazal ön beyinden ve hipotalamustan da suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine afereant sinir lifi ulaşır. Pons ve ön beyinden gelen lifler kolinerjik, medulladan gelen lifler ise noradrenerjik sinirlerdir. Suprakiazmatik çekirdeğe gelen uyarıların şematik görünümü Şekil 1’de gösterilmiştir.

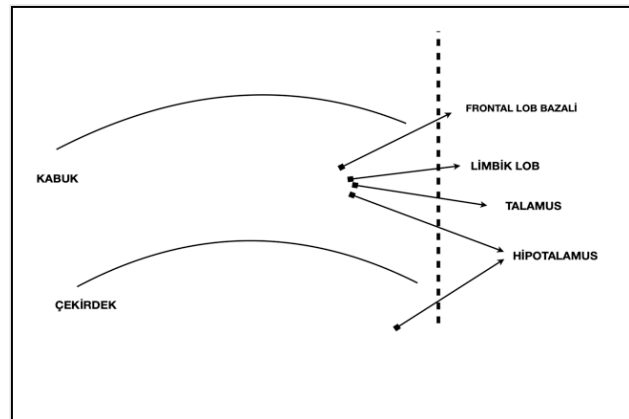


Şekil 1. Suprakiazmatik çekirdeğin aferent yolları: Çekirdek kısmına lifler (kırmızı ile gösterilmiştir) retinohipotalamik yoldan, talamusdan ve mezen-sefalondaki rafe çekirdeğinden gelir. Rafe çekirdeğinden gelen lifler serotonerjiktir. Retinohipotalamik yoldan gelen lifler GABAerjiktir ve ayrıca vazo-aktif intestinal peptit ve gastrin salıcı peptit ile birlikte bulunur. Kabuk bölgesine gelen lifler ise şekilde mavi ile gösterilmiştir. Bu bölgeye retinohipota-lamik yoldan gelen lifler GABA ile birlikte arjinin vazopressin salar. Kabuk bölgesine ayrıca ön beyin, pons ve medulladan da lif gelir. Pons ve ön be-yinden gelen lifler kolinerjik, medulladan gelen lifler ise noradrenerjik sinirlerdir. Bununla birlikte suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölümüne uyarı en çok çekirdek bölümünden gelir.

Suprakiazmatik çekirdek içerisindeki ileti yönü çekirdekten kabuğa doğrudur. Suprakiazmatik çekirdeğin giden uyarılarının çoğu kabuk bölümünden çıkar. Bununla birlikte çekirdek bölge-sinden özellikle hipotalamusun diğer bölümlerine eferent uyarı gider. Kabuk bölgesinden ise frontal lobun bazal bölümüne, lim-bik yapılar ve talamusa uyarı gider (Şekil 2). Bunlardan özellikle hipotalamusa (dorsomedullar hipotalamik çekirdek) ulaşan lifler, uyku-uyanıklığın sirkadiyen ritminin oluşmasında önemlidirler. Buradan ventrolateral preoptik bölgeye GABAerjik ve galaninerjik uyarı ulaştırılır. Bu da uykunun oluşturulmasında önemli rol oynar. Dorsomedullar hipotalamik çekirdeğin uyanıklık oluşturu-cu etkisi de vardır. Bu etki de lateral hipotalamusun glutaminerjik uyarıl-ması ile oluşur. Lateral hipotalamusun bu şekilde uyarılması, hi-pokretin hormonunun salgılanmasını uyarır. Bu şekilde uyku ve uyanıklık arasındaki dengenin sağlanmasında dorsomedullar hi-potalamik çekirdek anahtar rollerden birini oynar (Ibata, 1999).

MELATONİN

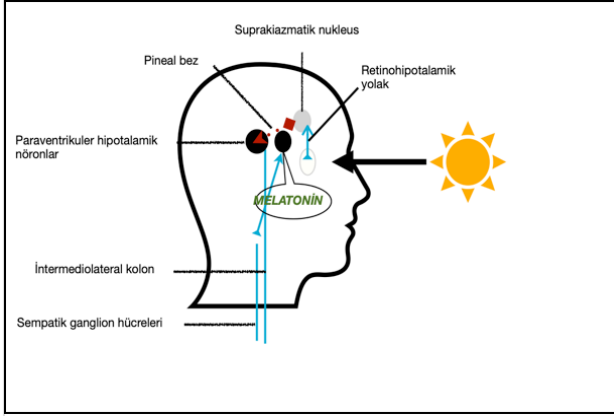
Suprakiazmatik çekirdeğin salgılanmasını büyük ölçüde kontrol ettiği melatoninin işlevi nedir? Melatoninin santral sinir sistemindeki salgılanması asıl olarak pineal bezde olur. Aslında melatonin salgılanması karmaşık bir yolakla olmaktadır. Bu yolakta başlangıç paraventricüler hipotalamik nöronlardır. Paraventricüler hipotalamik nöronlara suprakiazmatik çekirdeğin etkisi inhibitör-dür. Bu şekilde, günışığı ile aktif hale geçen suprakiazmatik çekir-dek, paraventricüler hipotalamik nöronları baskılar. Ancak günışığı



Şekil 2. Suprakiazmatik çekirdeğin giden yolları: Hipotalamusa hem çekirdekten hem de kabuktan uyarı gelir. Hipotalamusa gelen bu uyarılar uyku-uyanıklık döngüsünün oluşumunda da önemli rol oynarlar (metne bakınız). Kabuktan ayrıca frontal lobun bazal bölümüne ve tala-musa da uyarı gider.

etkisi ortadan kalkınca suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesi de azalır. Bunun sonucunda paraventricüler hipotalamik çekirdek üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar. Buradaki nöronlar spinal kordda intermediolateral kolonun özellikle torakal segmentte olan nöronlarını uyarır. Intermediolateral kolon, spinal korddaki sempatik nöron grubudur. Torakal intermediolateral kolon nöron-ları ise üst servikal sempatik spinal gangliyon hücrelerini uyarır.

Servikal spinal gangliyon hücreleri de pineal bezi noradrenalin ile uyarır. Pineal bezde bulunan noradrenerjik reseptörlerin etkisi ile de melatonin salgılanması olur (Claustrat, 2005). Melatonin salınmasını sağlayan nöral yapıların ilişkileri Şekil 3'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Melatonin salınması ile ilişkili nöral yollar: Paraventriküler hipotalamik nöronlar spinal korddaki sempatik yol olan intermediolateral kolon nöronlarını uyarır. Bu pregangliyonik nöronlar servikal sempatik gangliyonları uyarır. Servikal bölgedeki sempatik gangliyon hücreleri ise pineal bezden melatonin salınmasını sağlar. Bu yolu, suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesi engeller. Güneş ışığı ile aktivitesi artan suprakiazmatik çekirdek, paraventriküler hipotalamik nöronları engeller. Böylece melatonin salgılanması durur. Işık etkisi ortadan kalkınca, suprakiazmatik çekirdeğin paraventriküler nöronlar üzerine inhibisyonu olmaz ve melatonin salgılanmasını sağlayan nöral yapı aktifleşir.

Suprakiazmatik çekirdekte melatonine duyarlı MT1 ve MT2 reseptörleri vardır. Melatoninin suprakiazmatik çekirdekteki bu reseptörlere bağlanması ile suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesi azalır. Yani melatonin aslında suprakiazmatik çekirdeği baskılayarak kendi salgılanmasının ve aktivitesinin devam etmesini sağlar. Bu etki ancak retinohipotalamik yolak ile gelen ışığın suprakiazmatik çekirdeği uyarması ile sonlanır.

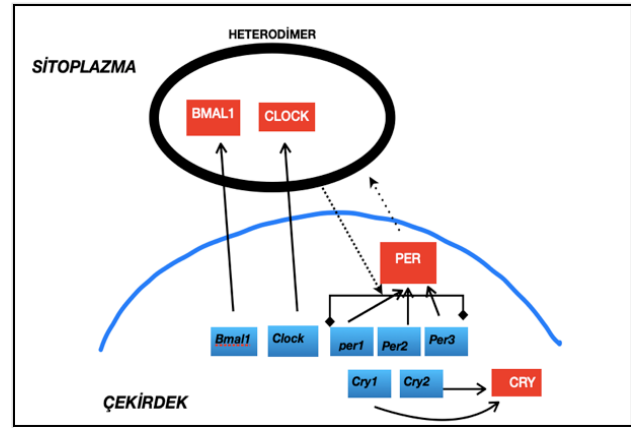
SİRKADİYEN SİSTEMİN HÜCRESEL KONTROLÜ

Memelilerde sirkadiyen sistemin hücresel salınımı hemen hemen tüm sistemlerde mevcuttur; ancak en belirgin olduğu yapı suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek memelilerde sirkadiyen genlerin ilk belirlendiği yapıdır. Aslında memelilerde saptanan sirkadiyen genler, meyve sineklerinde daha eskiden keşfedilmiş olan genlerin benzerleridir. Memelilerde sirkadiyen genlerin en önemlileri *Clock* ve *Bmal1* genleridir. *Clock* geni aslında memelilerde saptanan ilk sirkadiyen genlerdir (Vitaterna ve ark., 1994). Bu gen 5. kromozomda bulunur. *Clock* geninin mesajcı ribonükleik asiti (mRNA) tarafından oluşturulan proteini, '*BMAL1*' (Brain and Muscle ARNT-Like 1) proteini ile bir heterodimer oluşturur. Bu '*CLOCK-BMAL1*' heterodimeri '*CLOCK*' proteininin hücre çekirdeğinde birikimini sağlar (Kondratov ve ark., 2003). Bu heterodimer çekirdeğe girdikten sonra diğer bir sirkadiyen genin kontrolünü sağlar. Bu da *Per* genidir. *Per* geni Drosofililerde saptanmış olan ilk sirkadiyen genlerdendir. *Clock* proteini *Per* geninin E kutu elementlerine (CACGTG) bağlanarak genin aktivasyonunu sağlar (Gekakis ve ark., 1998). Böylece '*PER*' proteini üretilir. Aslında *Per1*, *Per2* ve *Per3* genleri ile kriptokrom genleri (*Cry1* ve *Cry2*) '*CLOCK-BMAL1*' protein heterodimerinin hücre içerisinde uyardığı genlerdir. '*CLOCK-BMAL1*' proteini bunların dışında yine hücre çekirdeğinde çok sayıda genin uyarılmasını ve mRNA oluşturmalarını sağlar. Bu sayede bu genlerde sirkadiyen salınım oluşur. Hücrelerde farklı işlevlere sahip bu genlere de genel olarak *CCG* (*clock controlled genes*) adı verilir. Bu genler hücrelerde sirkadiyen ola-

rak çalışan birçok işlevin yerine getirilmesi için gerekli proteinleri üretirler.

Per genleri ile *Cry* genlerinin ürettikleri proteinler '*PER*' ve '*CRY*' proteinleridir. Bu proteinler sirkadiyen salınımı hem hücre çekirdeğinde hem de sitoplazmada sağlarlar. '*PER*' ve '*CRY*' proteinleri çekirdekten sitoplazmaya geçtiklerinde, buradaki '*CLOCK-BMAL1*' heterodimerinin oluşumunu engeller. Böylece bu döngü ile kendi üretimlerini de kontrol etmiş olurlar (Shearman ve ark., 2000).

Memelilerdeki *Cry1* ve *Cry2* kriptokrom genleri özellikle suprakiazmatik çekirdekte önemli rol oynarlar. Bu genler ışığa duyarlı genlerdir. Hem retina hem de suprakiazmatik çekirdekte bulunurlar (Miyamoto ve Sancar, 1998). Bu genlerin mRNA'larının ürettiği '*CRY*' proteinleri sirkadiyen ritmin santral salınımında önemli rol oynarlar. Burada da diğer hücrelerde olduğu gibi, '*CRY*' proteinini, '*CLOCK-BMAL1*' proteininin etkisini azaltıcı olumsuz geri bildirim sağlar (Şekil 4).



Şekil 4. Sirkadiyen genlerin ve bu genlere bağlı üretilen proteinlerin hücresel kontrolünün şematik görünümü. Şemada mavi kutular genleri, kırmızı kutular ise bu genler tarafından üretilen proteinleri göstermektedir. *Bmal1* geninin ürettiği '*BMAL1*' proteini, *Clock* geninin ürettiği '*CLOCK*' proteini ile bir heterodimer oluşturur. Bu heterodimer aracılığıyla '*CLOCK*' proteini çekirdeğe daha kolay ve yoğun girer. '*CLOCK*' proteini *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* ve *Cry2* genlerinin aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda '*PER*' ve '*CRY*' proteinleri oluşur. '*PER*' ve '*CRY*' proteinleri aynı zamanda '*BMAL1*' ve '*CLOCK*' proteinlerini de engeller.

SİRKADİYEN SİSTEMİN FİLOGENETİĞİ

Sirkadiyen sistemin evrensel döngünün bir parçası olduğu yukarıdaki bölümlerde vurgulanmıştır. Gerçekten yeryüzünde yaşamın başlangıcından itibaren bir sirkadiyen döngünün var olduğunun kanıtları mevcuttur. Bu döngüyü belirleyen üç temel faktör, dünyanın kendi eksenini etrafında dönüşü, dünyanın güneş etrafında dönüşü ve ayın dünya etrafındaki dönüşüdür. Kuşkusuz bu üç faktörün de süresi milyonlarca yıllık süreçte değişikliğe uğramıştır. Bu da sirkadiyen ritmin evrimini anlamakta bize yardımcı olur. Bu bölümde sirkadiyen ritmin nasıl evrimleştiği konusunda fikir sahibi olabilmek amacıyla siyanobakterlerde, filamentöz mantarlarda ve bitkilerde sirkadiyen ritim özellikleri vurgulanacaktır.

Sirkadiyen ritmin ve sirkadiyen genlerin gösterildiği en eski organizma siyanobakterlerdir. Siyanobakterler aslında 3,5 milyar öncesinde var olduğu fosiller ile gösterilmiş olan tek hücreli canlılardır. Siyanobakterlerin bazıları fotosentez yapma ve nitrojen sabitleştirme (fiksasyon) yetisine sahiptir. Ama bu iki işlev aynı anda gerçekleştirilemez; çünkü oksijen varlığında nitrojen sabitleştirmesini sağlayan enzimler aktifleşmez. Bu durumda siyanobak-

terlerin fotosentez yapan alt türleri günışığına bağlı olarak oksijen üretimi-nitrojen sabitleştirmesi döngüsünü oluştururlar (Bhadra ve ark., 2017). Siyanobakterler gündüz fotosentez, gece de nitrojen sabitleştirmesi yaparlar. Siyanobakterler günümüzde de atmosferdeki oksijenin çoğunu üreten canlılardır ve denizlerde, okyanuslarda koloniler halinde yaşarlar. Siyanobakterlerin sirkadiyen ritmini sağlayan genler *kaiA*, *kaiB* ve *kaiC* genleridir (Ishiura ve ark., 1998).

Sirkadiyen sistemin varlığının gösterildiği bir diğer canlı türü de mantarlardır. Mantarlar içerisinde özellikle '*neurospora crassa*' adlı filamantöz mantar, sirkadiyen ritim çalışmalarının yapıldığı bir tür olmuştur. (Liu ve ark., 2006). '*Neurospora*'da mavi ışığa duyarlı beyaz yaka kompleksi (white collar complex, WCC), *Frq* geninin aktivasyonuna yol açar. Bu ışığa bağlı genetik aktivasyon, özellikle eşeyli sporların oluşumunda önemlidir. Bu sporlar bir tek döngünün karanlık fazında oluşur (Bell-Pedersen ve ark., 2002).

Sirkadiyen ritmin evrimini incelerken, bitki dünyasındaki sirkadiyen yapıyı da bilmek gerekir. Bitkilerde birçok işlevin sirkadiyen ritminin olduğu bilinmektedir. Örneğin fotosentez, hareket, yaprak oluşumu, gövdelenme, çiçek açma bunlardan bazılarıdır. Bitkilerde ısı ve ışık sirkadiyen ritmi belirleyen en önemli faktörlerdir. Bitkilerdeki ilk sirkadiyen bulgular bezelye ve buğdayda elde edilmiştir (Kloppstech, 1985; Nagy ve ark., 1988). Sonraki yıllarda ise farekulağı teresi bitkisinde (arabidopsis) tam genetik dizilim yapılmış ve gen ekspresyonunun sirkadiyen ritmi gösterilmiştir (Millar ve Kay, 1991). Arabidopsis bitkisinde gövde ve yapraklardaki sirkadiyen hareketlerin *Clock* genlerinin etkisi ile olduğu ortaya çıkarılmıştır (Pokhilko ve ark., 2012).

Sonuç olarak evrimin ilk basamağındaki canlılardan memelilere kadar geçen süreçte, tüm türlerde bir sirkadiyen ritim ve bunu düzenleyen değişik genetik materyallerin olduğu söylenebilir. Bazı türlerde genetik kodlama ve oluşturulan geri besleme sistemleri ile sirkadiyen ritim oluşturulmaktadır. Memelilerde ise genetik kodlama suprakiazmatik çekirdek gibi sirkadiyen merkezlerin veri oluşturmada rol oynamaktadır. Tüm canlılarda ışık sirkadiyen ritim oluşmasında en önemli faktördür. Bunun dışında ısı, özellikle memelilerde besine ulaşabilme, güvenlik gibi faktörler sirkadiyen ritmi belirleyen önemli öğelerdir.

SİRKADİYEN RİTMİN BEDEN İŞLEVLERİNE ETKİSİ

Bu bölümde değişik vücut sistemlerindeki sirkadiyen ritim üzerinde durulacaktır. Bu noktada her sistemin işlevsel değişkenliğinde sirkadiyen ritim kadar uykunun ve uyku evresinin de etkisinin olduğunu vurgulamak gerekmektedir. Yani gün içerisindeki işlevsel değişkenlik hem sirkadiyen ritim sonucunda hem de uyku-uyanıklık siklusunun etkisi ile olur. Bu ikisinin ayrımını belirleyen en önemli veri uyku yoksunluğu çalışmalarından gelir. Uykunun zorlu kısıtlanması ile işlevsel ritimde değişkenliğin ölçüldüğü bu çalışmalarda, sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık ritminin farklı etkileri ölçülebilir.

Vücut Isısı ve Endokrin İşlevler

Vücut ısısı uykuda düşer. Bu, uyku ile vücut ısısı arasındaki iki yönlü ilişkiden kaynaklanır. Bunun ile birlikte 24 saat uyanıklık döngülerinde de gece saatlerinde vücut ısısının düştüğü görülür. Ancak bu düşüş, gece uyku sırasında olan düşüşten daha azdır. Aslında vücut ısısındaki gün boyu olan değişim 20. yüzyılın başlarında dahi fark edilmiştir. Benedict'in "Vücut Isısı Çalışmaları" (Studies in Body Temperature) başlıklı 1904 yılındaki yazısında, gece çalışıp gündüz uyuyan kişilerde vücut ısısındaki değişkenlik vurgulanmıştır. Kısaca bugün bilinmektedir ki gece vücut ısısı azalır. Eğer gece uykuda geçirilirse, vücut ısısındaki azalma daha da belirginleşir. Yani vücut ısısını hem sirkadiyen sistem hem de uyku-uyanıklık döngüsü etkiler.

Hipofizden salgılanan iki hormon olan büyüme hormonu (growth hormone) ve prolaktinin salgılanma ritimleri birbirine benzer. Her ikisinin de salgılanması, gecenin ilk yarısında, saat 02:00 civarında en yüksek düzeye ulaşır. Ancak uyku yoksunluğu yapıldığında, bu salgılanmanın artışı çok sınırlı olur. Uyku yoksunluğunun ardından gündüz uyunduğunda ise, uykunun ilk döneminde yine salgılanması artar. Yani bu iki hormonun salgılanması sirkadiyen ritimden çok, uyku-uyanıklık ritmine bağlıdır. Uykunun ilk döneminde, özellikle yavaş dalga uykusunda bu salgılanma en yüksek seviyeye ulaşır (Gronfier ve ark., 1996). Bununla birlikte hem büyüme hormonunun hem de prolaktinin salgılanmasında kısıtlı da olsa bir sirkadiyen etki söz konusudur. Bu bölümün amacını aşmakla birlikte, büyüme hormonunun salgılanmasını arttıran iki maddenin büyüme hormonu salıcı hormon (growth hormone releasing hormone, GHRH) ve ghrelin olduğunu, azaltan maddenin ise somatostatin olduğu belirtilebilir. GHRH hipotalamusdan salgılanırken, ghrelin mideden salgılanır. Aslında uykuda ghrelin ve büyüme hormonu birlikte artış gösterir. GHRH'nin yavaş dalga uykusu oluşturmada etkili olduğu düşünülmektedir (Ismaïloğulları ve ark., 2009). Bu mekanizmanın yavaş dalga uykusunun oluşumundaki rolü diğer bölümlerde belirtilmiştir.

Buna karşılık, kortizol salgılanmasında uyku-uyanıklık döngüsünün etkisi çok azdır. Plazma kortizol seviyesi sabah 06:00 civarında en yüksek seviyesine ulaşır; sonra gittikçe azalır ve gece 22:00 civarında da en düşük seviyesine gelir. Eğer gece uyku gerçekleşmez ise, yani uyku yoksunluğu yapılır ise bu ritim değişikliğe uğramaz. Bu da kortizol salgılanmasında uyku-uyanıklık döngüsünün değil, sirkadiyen ritmin etkili olduğunu gösterir (Son ve ark., 2008).

Sirkadiyen ritmin olduğu bir diğer hormon aksı ise tiroit aksıdır. Tiroit hormonlarının salgılanmasının kontrolü temelde hipofizden salgılanan tiroit uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH) ile yapılır. TSH salgılanması ise hipotalamusun kontrolü altındadır. Ayrıca tiroit hormonlarının da TSH üzerine güçlü bir geri bildirim mevcuttur. TSH salgılanması gece saat 22:00 civarında yükselir. Gece boyunca düşer ve gündüz düşük seviyelerde salgılanması devam eder. Eğer uyku yoksunluğu yapılacak olursa gece yükselme daha geç saatte olur; ama çok daha yüksek seviyelerde salgılanma gerçekleşir. Bu durum, aslında uyku yoksunluğunun TSH salgılanmasını arttırdığını gösterir. Bu da uykunun TSH salgılanmasına negatif bir etkisinin olduğunu düşündürür. Ama TSH'nin normal koşullarda, yani yoksunluğun olmadığı durumlarda akşam saatlerinde artması, gece boyunca da azalması sirkadiyen bir etkidir (Brabant ve ark., 1990).

Bu bölümde belirtilmesi gereken son hormon grubu da seks hormonlarıdır. Seks hormonları içerisinde, gün içerisinde seviyesi en belirgin şekilde değişkenlik gösteren hormon, erkeklerde testosterondur. Testosteronun salgılanması uyku ile belirgin ilişkilidir. Uykunun ilk dönemi ve ilk hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku süresi testosteron salgılanmasının artmasını sağlayan önemli bir faktördür. Bununla birlikte uyku yoksunluğu testosteron salgılanmasında anlamlı düşmeye neden olur. Yani testosteron salgılanmasının sirkadiyen ritim ile değil uyku-uyanıklık ritmi ile ilişkisi vardır (Axelsson ve ark., 2005).

Glikoz Metabolizması ve İştahın Düzenlenmesi

Yukarıda da belirtildiği gibi, sirkadiyen ritmin varoluş nedenlerinden biri enerji metabolizmasının düzenlenmesidir. Sirkadiyen ritmin olduğu ilk canlılardan beri gece enerji üretim ve tüketiminin yeniden düzenlenmesi söz konusu olmuştur. Bu da gündüz aktif canlılarda güne hazırlık şeklinde belirlenmiştir. Gündüz aktif memelilerde (bunların içinde insan ve birçok primat da mevcuttur), gece uykuda dışarıdan enerji alımı gerçekleşmemektedir.

Yani glikoz alımı sıfıra yakındır. Buna karşılık kan glikoz seviyesi gece boyunca neredeyse sabit tutulur. Ama özellikle gecenin ilk yarısında ve özellikle yavaş dalga uykusu sırasında glikoz kullanımı belirgin azalır. Bu azalma santral sinir sisteminde en belirgindir.

Gündüz aktif memelilerde, gece ile besin alımı arasında ters ilişki vardır. Burada rol oynayan hormonlar, hipokretin, leptin ve ghrelin'dir. Hipokretin lateral hipotalamusdan salınan ve uyanıklığı sağlayan temel maddelerdendir (Sakurai, 2007). Leptin ise adipositlerden salınan bir hormondur. Leptin salgılanması anlık enerji gereksinimine göre belirlenir. Aslında enerji gereksinimine en hızlı verilen yanıtlardan biri leptin ile olur. Leptin iştahı ve dolayısıyla besin alımını azaltan bir özelliğe sahiptir. Leptin ile hipokretinin santral sinir sisteminde etkilediği nöronal yapı benzerdir. Leptin bu şekilde hipokretin salgılanmasını ve hipokretinerjik nöronların aktivitesini azaltır (Shiraishi ve ark., 2000; Shin ve ark., 2019). Leptin salgılanması gecenin başlangıcında aniden artar ve gece boyunca yüksek kalır. Bu şekilde gece boyunca acıkmama sağlanır. Leptin salgılanmasındaki bu artış gündüz uykularında gerçekleşmez. Ama uyku yoksunluğu, leptin salgılanmasındaki gece artışı bozar (Korkmaz ve ark., 2016). Yani leptinin salgılanmasında hem sirkadiyen ritim mevcuttur; hem de uyku-uyanıklık ritminin etkisi vardır.

Besin alımını düzenleyen üçüncü hormon ise ghrelin'dir. Ghrelin asıl olarak gastrointestinal sistemden, burada da en fazla mideden salınır. Ghrelin iştah açılmasını sağlayan ve besin alımını uyaran bir hormondur. Ghrelin salgılanması her yemekten sonra hızlı bir şekilde azalır (Cummings, 2004). İlginç bir şekilde, gecenin ilk yarısında aynen leptin seviyesindeki artış gibi ghrelin seviyesinde de artış olur. Ancak bu artış gecenin ikinci yarısında ortadan kaybolur ve plazma ghrelin seviyesi düşer. Sirkadiyen ritim de ghrelin seviyesini belirleyen diğer bir faktördür. Yani açlık ve tokluk dışında sirkadiyen ritim de ghrelin salgılanmasını etkilemektedir (Qian ve ark., 2019).

Vasküler Sistem

Sirkadiyen ritmin ve uyku-uyanıklık ritminin etkisinin en iyi belirlendiği vasküler etki kan basıncı üzerine olan etkidir. Kan basıncının gece uykuda düştüğü bilinmektedir (Pepin ve ark., 2014). Ancak bu etki, hem sirkadiyen ritme hem de uykuya bağlıdır. Hatta gece uykuda yatar pozisyonda olmanın da kan basıncını düşürücü etkisi vardır (Van de Borne ve ark., 1994). Bu etkiye çukurlaşma (dipping) adı verilir. Aslında insomninin, obstrüktif uyku apne sendromunun ve periyodik ekstremitte hareket bozukluğunun bu çukurlaşma etkisini bozması, kan basıncının düşmesinde uykunun etkisinin daha fazla olduğunu göstermektedir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2012; Guggisberg ve ark., 2007). Bununla birlikte gece uykusu saatinden ortalama iki saat önce kan basıncında düşme başlar. Bu da sirkadiyen ritmin etkisini gösterir (Ohkubo ve ark., 2002). Sirkadiyen ritmin etkisi ile kan basıncının düşmesi iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi akşam saatlerinde sempatik tonusun azalması, parasempatik tonusun artmasıdır (Burgess ve ark., 1999). İkincisi ise renin anjiyotensin sistemindeki sirkadiyen ritim etkisidir (Ohashi ve ark., 2017). Aslında gece kan basıncında düşme olmaması kardiyovasküler mortalitenin artması ile direkt ilişkilidir. Bu ilişki, kan basıncındaki 24 saatlik yükselişten bağımsız bir etkiye sahiptir (Ohkubo ve ark., 2002). Yani kan basıncının sirkadiyen ritminin bozulması ve gece kan basıncındaki düşmenin azalması, tek başına kardiyovasküler nedenli ölüm için risk faktörüdür.

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemdeki sirkadiyen ritim hem gıda alımı hem de gastrointestinal yolun ritmik hareketindeki değişkenlik ile ilişkilidir. Sirkadiyen ritim ve beslenme ilişkisi yukarıdaki bölümlerde anlatılmıştır. Ancak gastrointestinal yolun ritmik hareketinde

de sirkadiyen ritmin etkisi mevcuttur. Bu etkiye "bağırsak saati" adı da verilmektedir. Gastrointestinal yolun hareketindeki sirkadiyen ritme bağlı değişkenliğin hem melatonin etkisi ile hem de buradaki hücrelerdeki sirkadiyen genlerin etkisi ile olduğu bilinmektedir (Hoogerwerf, 2009). Gastrointestinal yolun hareketi gece saatlerinde yavaşlar. Bununla birlikte sabaha karşı hareket hızında artma olur. Bu artış, uyanıklıktan iki saat kadar önce başlar. Yani gastrointestinal sistemde hareket artışı uykudan bağımsız olarak sirkadiyen etki ile olur. Gece boyunca hareketin yavaşlamasında melatoninin etkisi büyüktür. Nitekim melatonin salgılanmasını bozan vardiya çalışması gibi durumlarda, gastrointestinal yol hareketi değişikliği de olmaz. Bu da dispepsi, peptik ülser, huzursuz (irritabl) bağırsak sendromu (İBS) gibi gastrointestinal bozuklukların gelişmesine neden olur (Knutsson ve ark., 2010). İBS'li hastalarda melatoninin tedavi edici etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Günde 3mg melatoninin sekiz hafta süreyle ağızdan uygulanmasının İBS semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (Lu, 2005).

SON SÖZLER

Sirkadiyen ritim yeryüzünde canlı varlığı için elzem olan bir sistemdir. Bu sistem hemen hemen tüm canlılarda mevcuttur. Memelilerde bu sistemin düzenleyicisi suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek, hem kendisindeki hem de diğer hücrelerdeki sirkadiyen genlerinin etkisi ile sirkadiyen ritmi düzenler. Bunun sonucunda da birçok sistemde sirkadiyen ritim etkisi gözlenir. Bu etkinin en belirgin olduğu yapılar endokrin sistem, vasküler sistem ve gastrointestinal sistemdir. Ama unutulmaması gereken nokta sirkadiyen ritmin vücuttaki tüm organlarda etkisinin olduğudur. Bu nedenle suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenmiş olan iç (internal) sirkadiyen saat ile zorlayarak (sosyal aktivite, iş yaşamı, öğrenim yaşamı gibi nedenlerle) oluşturulan sirkadiyen saat arasındaki uyumsuzluk birçok sağlık sorununa neden olabilir.

KAYNAKLAR

- Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, Holmbäck U. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4530-4535.
- Brabant G, Prank K, Ranft U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:403-409.
- Burgess HJ, Trinder J, Kim Y. Cardiac autonomic nervous system activity during presleep wakefulness and stage 2 NREM sleep. *J Sleep Res.* 1999;8(2):113-122.
- Bell-Pedersen D. Circadian rhythms in *Neurospora crassa*. *Mycol Ser.* 2002;15:187-214.
- Bhadra U, Thakkar N, Das P, Bhadra MP. Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human. *Sleep Medicine.* 2017;35:49-61.
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E297-304.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):11-24.
- Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension.* 2012;60(4):929-935.
- Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, et al. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep.* 1996;19:817-824.
- Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998;280(5369):1564-1569.
- Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg move-

- ments in sleep. *Sleep*. 2007;30(6):755-766.
- Hoogerwerf WA. Role of biological rhythms in gastrointestinal health and disease. *Rev Endocr Metab Dis*. 2009;10:293-300.
 - Ishiura M, Kutsuna S, Aoki S, et al. Expression of a gene cluster *kaiABC* as a circadian feedback process in cyanobacteria. *Science*. 1998;281:1519-1523.
 - Ibata Y, Okamura H, Tanaka M, et al. Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(3):241-268.
 - Ismailogullari S, Tanriverdi F, Kelestimur F, Aksu M. Sleep architecture in Sheehan's syndrome before and 6 months after growth hormone replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(2):212-219.
 - Kloppstech K. Diurnal and circadian rhythmicity in the expression of light-induced plant nuclear messenger RNAs. *Planta*. 1985;165:502-506.
 - Kondratov RV, Chernov MV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Gudkov AV, Antoch MP. BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system. *Genes Dev*. 2003;17(15):1921-1932.
 - Knutsson A, Boggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36:85-95.
 - Korkmaz S, Aksu M, Tuna M, Baskol G, Bayram F, Hallett M. The Impact of Sleep Deprivation on Plasma Leptin and Ghrelin Levels in Narcoleptic Patients. *J Sleep Disord Treat Care*. 2016;5:4.
 - Liu Y, Bell-Pedersen D. Circadian rhythms in *Neurospora crassa* and other filamentous fungi. *Eukaryot Cell*. 2006;5:1184-1193.
 - Lu WZ, Gwee KA, Mochchalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:927-934.
 - Millar AJ, Kay SA. Circadian control of *cab* gene transcription and mRNA accumulation in *Arabidopsis*. *Plant Cell*. 1991;3:541-550.
 - Miyamoto Y, Sancar A. Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(11):6097-6102.
 - Nagy F, Kay SA, Chua N-H. A circadian clock regulates transcription of the wheat *Cab-1* gene. *Genes Dev*. 1988;2:376-382.
 - Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure. *Journal of Hypertension*. 2002;20:2183-2189.
 - Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-2189.
 - Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res*. 2017;40:413-422.
 - Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FAJL. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(8):1644-1649.
 - Pokhilko A, Fernandez AP, Edwards KD, Southern MM, Halliday KJ, Millar AJ. The clock gene circuit in *Arabidopsis* includes a repressilator with additional feedback loops. *Mol Syst Biol*. 2012;8:574.
 - Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev*. 2014;18(6):509-519.
 - Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*. 2000;288:1013-1019.
 - Shiraishi T, Oomura Y, Sasaki K, Wayner MJ. Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. *Physiol Behav*. 2000;71(3-4):251-261.
 - Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci*. 2007;8:171-181.
 - Son GH, Chung S, Choe HK, et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52):20970-20975.
 - Shin SK, Song SE, Oh JU, et al. Orexin A-induced inhibition of leptin expression and secretion in adipocytes reducing plasma leptin levels and hypothalamic leptin resistance. *Pflugers Arch-Eur J Physiol*. 2019;471:1407-1418.
 - Silver R. Suprachiasmatic Nucleus Anatomy, Physiology, and Neurochemistry. *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*. 2018, (Son erişim tarihi Ağustos, 2021).
 - Vitaterna MH, King DP, Chang AM, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock*, essential for circadian behavior. *Science*. 1994;264(5159):719-725.
 - Van de Borne P, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol*. 1994;266(2 Pt 2):H548-554.



Homeostatik Sistem ve Yavaş Dalga Salınımı

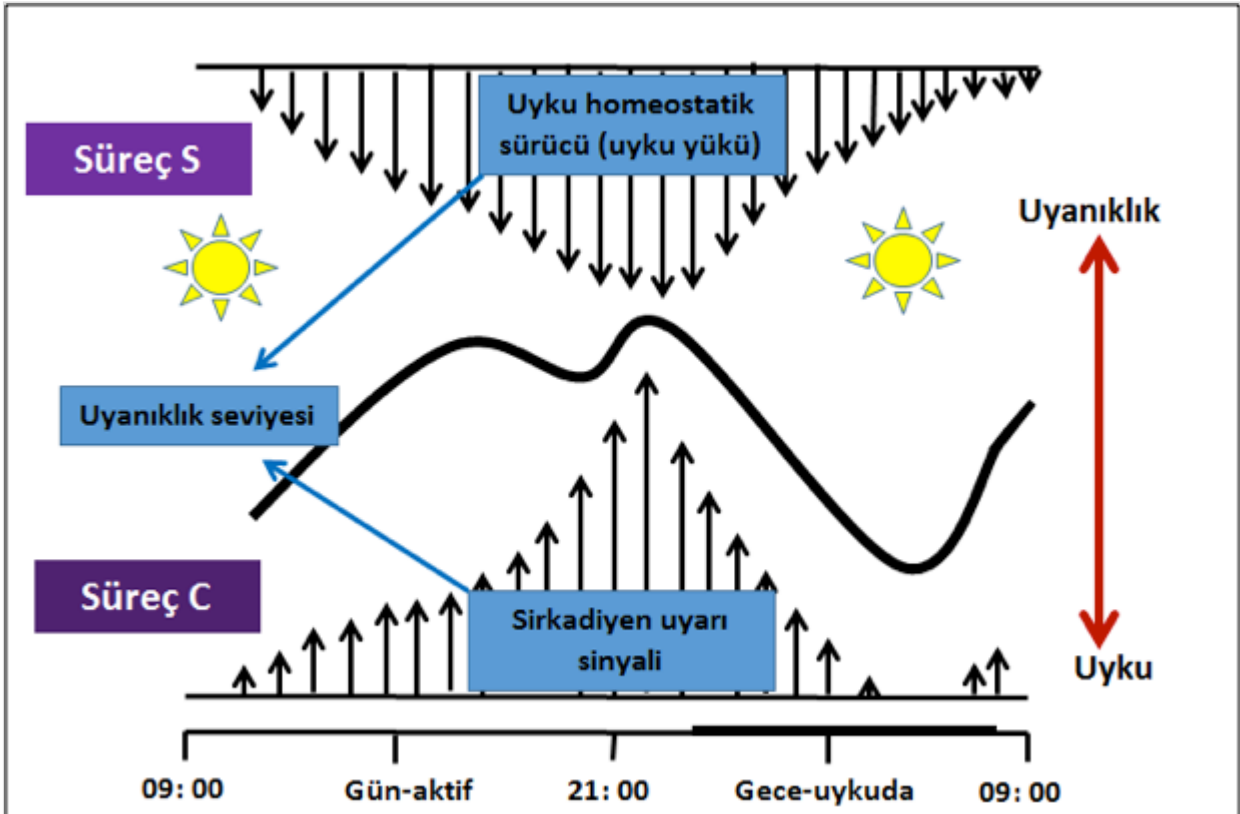
Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktas

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Yunanca 'homio' kelimesinden Latinceye geçen 'homeo', "benzer" anlamına gelir ve Yunanca "durma" anlamına gelen 'stasis' kelimesiyle birleştirildiğinde, bize fizyolojinin temel taşı olan 'homeostazis' terimini ortaya çıkartmaktadır (Libretti ve ark., 2021). Uyku homeostazi ise, uyku düzenlemesinin temel bir ilkesini ifade etmektedir. Homeostatik düzenleyici süreçler, fizyolojik değişkenleri sabit veya kabul edilebilir bir aralıkta tutmaya ve böylece organizmanın optimal işleyişini sağlamaya çalışmaktadır. Uyku ise, homeostatik bir sürece hizmet eden bir davranış olarak düşünülmektedir. Uyanıklık sırasında uyku ihtiyacı veya baskısı birikir ve bu ihtiyaç ancak uyku sırasında etkili bir şekilde giderilebilir. Uyku kaybı veya uyku kısıtlaması koşulları altında meydana geldiği gibi, uyku ihtiyacı optimal seviyeleri aştığında, bilişsel performans olumsuz etkilenir ve nihayetinde de sağlık ve iyilik halinin azalmasına yol açar. Uyku kaybının veya uyku kısıtlamasının etkileri, daha uzun süre uyuyarak ve/veya uykuyu yoğunlaştırarak giderilebilir. Özellikle uyku kaybından sonra uyku süresinin ve/veya yoğunluğunun arttığına dair gözlemler, uykunun homeostatik olarak düzenlendiği fikrine yol açmıştır (Allada ve ark., 2017; Falup-Pecurariu ve ark., 2021; Schneider, 2020).

Yaklaşık kırk yıl önce, "İki Süreçli Uyku Düzenleme Modeli" Borbely (1982) tarafından önerilmiştir. O zamandan beri uyku araştırmaları üzerinde önemli bir etkisi vardır. Bu model, uyku ve

uykululuk eğiliminin, uyku için homeostatik bir basınç olan Süreç S (Process S) ile uyarılmanın sirkadiyen ritmi olan Süreç C'nin (Process C) etkileşimi tarafından yönetildiğini varsaymaktadır. Saatlerce uyanık kaldıkça, uyku basıncı artar (Süreç S ile temsil edilir) ve uykudayken azalır. Geceleri uykuyu ve gündüzleri uyanıklığı destekleyen C Süreci, suprakiazmatik çekirdek olan sirkadiyen ritim düzenleyiciden (pacemaker) etkilenir. Süreç C'nin bilinen biyolojik belirteçleri, çekirdek vücut sıcaklığı ve melatonin salgılanmasıdır. Süreç S'nin ölçümü, uyku süresi boyunca bir belirteç olarak kullanılan yavaş dalga aktivitesinin (YDA) elektroensefalogramına (EEG) ve uyanma süresi boyunca teta aktivitesine dayanır (Şekil 1) (Borbély, 1982). Bazal önbeynin memeli uyku homeostatini barındırdığı öne sürülmüştür. Gerçekten de, farklı tipteki bazal ön beyin nöronlarının aktivasyonu/inhibisyonu, uyku süresini veya yoğunluğunu artırabilir/azaltabilir. Ne yazık ki, bazal ön beyin birçok farklı hücre tipinden oluşur ve hangi hücrelerin (eğer varsa) uyku eğilimini algıladığı ve hangilerinin durum değiştirmeye karşı homeostaz ile ilgili olduğu belirsizdir. Süreç S'nin bir memeli aracı (yani adenozin) hakkında bazı fikir birlikleri bulunmaktadır, ancak adenozinin nasıl salındığı (ve hangi hücreler tarafından) ve Süreç S için gerekli ve yeterli olan birincil etki bölgeleri hakkında daha az fikir birliği bulunmaktadır (Frank, 2021).



Şekil 1. İki süreçli uyku düzenleme modeli; Süreç S ve Süreç C

Uykunun derinliği, önceki uyanıklık süresine bağlı olarak değişmektedir. Hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku EEG'sindeki yavaş dalgalar ve YDA, ana dinlenme periyodunun başlangıcında daha belirgindir ve bu uyku ilerledikçe azalmaktadır. Çoğu memelide ve araştırılan bazı kuş türlerinde, uyku yoksunluğundan sonra NREM uykusundaki YDA artmaktadır. Uyanıklık sırasında ise EEG'sindeki teta/alfa aktivitesinin benzer uyanıklığa bağlı değişiklikler gösterdiği tespit edilmiştir. Memelilerde uyku kaybı iki farklı stratejiyle telafi edilebilmektedir. Uyku miktarı artırılabilir, ancak YDA'nın arttırılmasına ek olarak NREM uykusu derinleştirilebilir veya yoğunlaştırılabilir. Uyku homeostatik yanıtı, şekerleme çalışmaları ve farklı uyku yoksunluğu süreleri uygulanarak daha da araştırılmıştır. İnsanlarda, gündüz şekerlemesinin, sonraki gece boyunca NREM uykusunda YDA'yı tahmin edilebilir bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Özetle; NREM uyku EEG'sindeki yavaş dalgaların aktivitesi, önceki uyanıklık süresiyle artmakta, uyku sırasında azalmakta ve gün içinde şekerleme yapıldığında başlangıçtan tahmin edilebilir bir değişiklik göstermektedir (Deboer, 2018; Schneider, 2020).

Uyku homeostatının merkezi bir çekirdek olmadığı, bunun yerine daha yaygın bir beyin hücresi matriksinin fonksiyonu olduğu düşünülür. Astrositler, beyin boyunca, çevredeki nöronal aktiviteyi örnek alan ve geri bildirim sağlamalarını sağlayan yoğun bir hücre matrisi oluşturur. Hücre dışı boşluğun astroglial homeostatik kontrolü ve potasyumun (K^+) temizlenmesi yoluyla sinaptik iletim, yaygın nöronal hiperpolarizasyona aracılık eder ve uyku sırasında ateşleme aktivitesini azaltır ve NREM uyku mimarisini etkiler. Hücre dışı hacmin astroglial düzenlenmesi, beyin doğru çalışması için gerekli olan hem atık hem de beyin omurilik sıvısının temizlenmesini kontrol etmesine ve Aquaporin 4 (AQP4) aracılı su akışına ve boşluk bağlantılarına (gap junction) dayanmaktadır. Astrositler tarafından salınan adenozin, uyku homeostazını, uyku basıncını ve yavaş dalga gücünü yönetir ve astroglial nörotransmitter aracılı iletişim (gliotransmisyon), kortekste nöronal yavaş salınım katkıda bulunur. Ayrıca, astroglial kalsiyum (Ca^{2+}) salınımının ve bağlanabilirliğinin yapay olarak düşürülmesi, yavaş dalga gücünün azalmasına ve NREM uykusunun göreceli olarak kısılmasına ve parçalanmasına yol açar. Ek olarak; astroglial tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve nitrik oksit (NO) yavaş dalga uykusunun (YDU) seçici artışıyla uyku mimarisini etkilemesi muhtemeldir. Bu bulgular, astroglial NREM uykusunun fizyolojisinde temel bir rol oynadığı gerçeğini desteklemektedir (Frank, 2013; Gobbo ve ark., 2021; Frank, 2021).

Henüz S Süreci için biyolojik belirteç olan biyolojik bir bileşik bulunmamıştır. Uyku yoksunluğu sırasında, Süreç C'nin genliğinde önemli bir değişiklik yoktur, ancak boylam geçişli (transmeridyen) seyahat ve vardiyalı çalışma ile meydana gelen diğer sirkadiyen belirteçler gibi faz kaymasına uğrayabilmektedir. Buna karşılık, Süreç S'nin uyanıklık saatleri arttıkça uyku yoksunluğundan etkilendiği bilinmektedir. İki süreçli modelin yayınlanmasından bu yana, çeşitli eklemeli ve etkileşimli modeller önerilmiştir. Önemli bir öneri, dikkate alınması gereken başka bir süreç olduğudur. Bu üçüncü süreç, uyku ataleti veya Süreç uyanıklık (wakefulness, W), insanların uyandıktan sonra tipik olarak uykulu hissettikleri gerçeğini yansıtır ve bu nedenle Süreç C ve S ile birlikte uykululuk ve uyanıklığı etkilemektedir (Sher ve ark., 2021).

Homeostatik süreç, uyanıklık sırasında artan ve uyku sırasında azalan uyku basıncı ile uyku borcunu düzenlemektedir. Uyanıklık uzarsa, homeostatik süreç, davranışsal düzeyde uyku süresinin rebounduna yol açar. Ortalama alan EEG düzeyinde, artan uyku borcu, uyku homeostazının ana belirteci olarak hizmet eden YDA'nın artan yoğunluğuna yansımaktadır. Hücresel düzeyde, YDA, uyku düzenleyici ağların durumları boyunca ateşleme modellerini değiştiren korteks ve talamustaki nöronal ağların dinami-

miklerinden kaynaklanmaktadır. Uyanıklık sırasında kortikal ağlardaki sinaptik güçlenme ve uyku sırasında budamanın, uykunun homeostatik düzenlenmesinin merkezinde olduğu öne sürülmektedir, ancak başka bazı mekanizmalar da söz konusu olabilir. Örneğin, korteks, talamus ve uyku düzenleyici ağlardaki nöronların aktivitesi, bazılarının YDA'yı etkilediği bulunan ve uyku homeostazında rol oynadığı öne sürülen çeşitli kimyasallar tarafından düzenlendiği bildirilmektedir. Uyanıklığı (kortikotropin salıcı hormon ve grelin), NREM uykusunu (büyüme hormonu salıcı hormon, adenozin, IL-1 β , TNF- α , prostaglandin D2 ve NO) ve REM uykusunu (vazoaktif bağırsak peptidi ve prolaktin) arttıran bir kısım düzenleyici maddeler tanımlanmıştır. Ayrıca, homeostatik düzenleme genetik kontrol altındadır ve ifadesi uyanıklık zamanına bağlı olan birkaç moleküler düzeyde biyobelirteç tanımlanmıştır. Farklı fizyolojik seviyelerdeki tüm bu bulgular, uyku homeostazını açıklayan birleşik bir teoride henüz uzlaştırılmamıştır (Schneider, 2020).

METABOLİK HOMEOSTAZ

Adenozin Trifosfat

Önerilen bir uyku düzenleme hipotezi, uykunun uyanıklık sırasında azalan enerji depolarının yenilenmesine izin vermesidir. Kanıtlar, adenozin trifosfatın (ATP), artan uyanıklık aktivitesi ve uykuyu iyileştirme işlevleri ile hücre dışı boşluğa salındığını göstermektedir. Pürin adenozin, hücrel metabolizmada enerji depoları kullanıldığında ortaya çıkan 5'-ektonükleotidaz dâhil enzimler tarafından ATP degradasyonun ürünüdür. 5'-ektonükleotidaz içermeyen fareler, uyku yoksunluğuna karşı azalmış bir NREM uyku cevabına sahiptir. ATP seviyelerinin NREM uykusunun ilk birkaç saatinde arttığı gösterilmiş ve bu da enerji hipotezinin uygunluğunu daha da desteklemektedir; dahası, artan ATP, fosforile edilmiş adenozin monofosfat kinazda bir azalma ve dolayısıyla anabolik süreçlerin desteklenmesi ile ilişkilendirilmiştir (McKenna ve ark., 2017).

Adenozin

Adenozin, çeşitli beyin bölgelerinde bulunan adenozine özgü reseptörlerle etkileşim yoluyla uykuyu uyaran somnojenik bir nörotransmitter görevi görür. Uyku homeostazı ya uyku yoksunluğu ya da parçalanma yoluyla itildiğinde, hücre dışı adenozin seviyeleri bazal ön beyinde ve kortekste seçici olarak arttığı görülmüştür. Adenozin, kemirgende karanlık (aktif) dönemde seviye yükseldikçe günlük olarak dalgalandır ve ışık (aktif olmayan) dönem ilerledikçe azalır.

Epileptik insan deneklerde, korteks, hipokampus ve amigdala kalıcı mikrodializ örneklemesi, aktif gün boyunca hücre dışı adenozin seviyeleri yükseldiği için günlük bir dalgalanma göstermiştir. Adenozin veya adenozin agonistlerinin bazal ön beyne uygulanması uyanıklığı azalttığı ve uykuyu artırdığı ve adenozin antagonistleri ise uyanıklık miktarını artırdığı gösterilmiştir. Hem kafein hem de teofilin, bu bileşiklerin uyanıklığı uyarıcı etkisini açıklayan adenozin reseptör antagonistleridir.

Adenozin, bazal ön beyindeki adenozin 1 reseptör aktivasyonu vasıtasıyla bir somnojen görevi görmektedir. Adenozin 1 reseptör geninden yoksun bırakılan fareler, uyku yoksunluğundan sonra uyku iyileşmesi sırasında azalmış bir YDA tepkisinin yanı sıra çalışma belleği görevinde bilişsel işlev bozukluğuna sahiptir, bu da uyku homeostazı için adenozin 1 reseptör aktivasyonunun gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bazal ön beyin hem astrositleri hem de nöronları adenozin salgılamakta olup, uyku için homeostatik dürtüyü düzenlemektedirler.

Son zamanlarda, NREM uykusunun "glimfatik" bir mekanizma vasıtasıyla metabolik homeostazda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, doğal spontane uyku ilerledikçe, interstisyel boşluk

genişleyerek beyin omurilik ve interstisyel sıvıların değişimini artırdığı görülmüştür. Uygulanan beta amiloidin temizlenmesinin uyku sırasında arttığı, bu da uykunun uyanıklık sırasında beyinde biriken toksik atık ürünlerin uzaklaştırılması amacına hizmet ettiğini düşündürmüştür.

Adenozin ayrıca, büyük ölçüde ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdekte, gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) veya galaninerjik uykuyu uyaran nöronları engelleyen adenozin 2A reseptör aktivasyonu yoluyla, bazal önbeynin hemen önündeki subaraknoid boşlukta ve VLPO dâhil komşu preoptik alanda bir somnojen görevi görmektedir. Önerilen diğer bir somnojen olan prostaglandin 2, bu bölgeye (intrasebrebral olarak) enjekte edildiğinde, VLPO nöronlarında c-Fos nöronal aktivasyonunun belirgin olduğu görülmüştür. Ek olarak, adenozin salınımını destekleyen prostaglandinin VLPO enjeksiyonlarından sonra NREM uykusu miktarlarının önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Holst ve ark., 2015; McKenna ve ark., 2017)..

Nitrik Oksit

Nitrik oksit üretimi, uyku yoksunluğu sırasında görüldüğü gibi, uyanıklık sırasında adenozin salınımını desteklemektedir. NO veya NO etkilerini taklit eden moleküllerin (NO donörleri) in vitro uygulanması, bazal ön beyin ve hipokampusta adenozin üretimini artırdığı ve NO donörlerinin in vivo (intrasebrebral) bazal ön beyne enjeksiyonu, NREM uykusunu ve bazal ön beyin adenozin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, uyku homeostati yükseldikçe, indüklenebilir NO seviyeleri artar, bu da hem bazal ön beyinde hem de ön kortekste adenozin salınımına yol açar, sırayla bazal ön beyin ve kortikal uyanıklık aktif nöronları baskılar (McKenna ve ark., 2017).

Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık cevapları ve uyku düzenlemesi dâhil olmak üzere hem patolojik hem de normal işlevleri düzenleyen humoral bağışıklık faktörleridir. En iyi çalışılmış sitokinler, proenflamatuar moleküller IL-1 β ve TNF- α olmakla birlikte, birçok sitokin uykunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Proenflamatuar

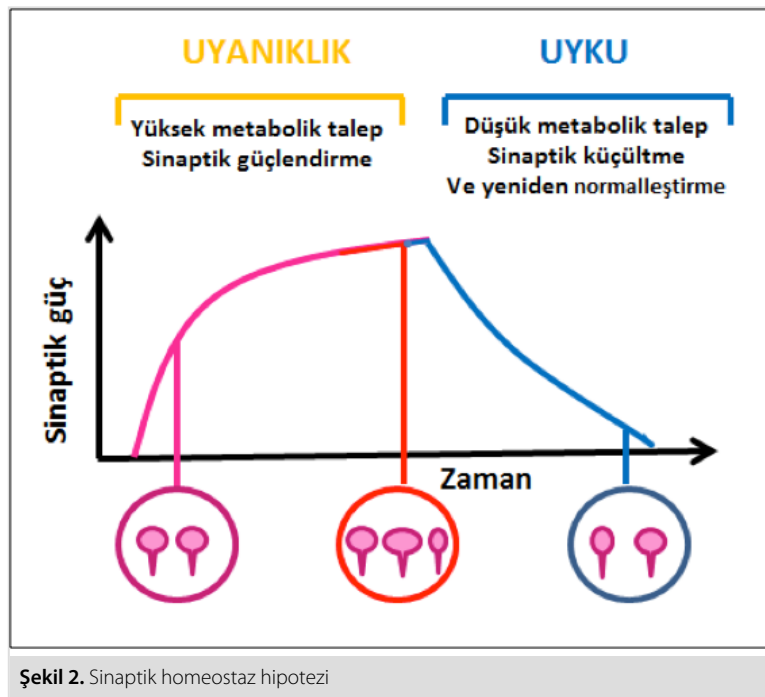
moleküller tipik olarak NREM uykusunu ve YDA'yı artırırken, anti-enflamatuar moleküller bu tepkileri azaltmaktadır. Bu cevaplar, artan uyanıklık aktivitesi veya sitokinleri artıran patojenlere veya diğer ilgili moleküllere maruz kaldıktan sonra da gösterilmiştir.

Sitokinler, beyin de dâhil olmak üzere vücutta bulunur ve nöronlar, mikroglia, perivasküler makrofajlar ve astrositler başta olmak üzere birçok beyin hücresi tipi tarafından üretilmektedir. IL-1 β ve TNF- α 'nın plazma ve beyin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyeleri, uyku yoksunluğu veya spontane uyanma progresyonunda olduğu gibi uyku için homeostatik dürtü arttıkça yükselir. Bu sitokinlerden herhangi birinin uygulanması, hayvan çalışmalarında NREM uyku miktarlarını ve YDA'yı artırır ve IL-1'in sistemik uygulaması da insanlarda uykuyu indüklemiştir.

Farelerde sitokin üretiminin engellenmesi veya IL-1 tip 1 veya TNF 55-kDa reseptörünün nakavt edilmesi, NREM uyku tepkilerini azaltmıştır. Bağışıklık hücreleri, nöronlar veya glia tarafından salınan hücre dışı ATP, pürin tip 2 reseptörüne etki ederek her iki sitokinin glial salınımını uyarır. Buna karşılık, bu sitokinler, adenozin ve nörotransmitterler tarafından düzenlenmelerine karşı artan hassasiyete izin vererek hücre zarı özelliklerini değiştirirler (McKenna ve ark., 2017).

SİNAPTİK HOMEOSTAZ

Tononi ve Cirelli, ilk kez 2003 yılında uyanıklık ve uyku sırasında sinaptik plastisitenin düzenlenmesi için "Sinaptik Homeostaz Hipotezi" (SHH) olarak bilinen bir mekanizma tanımlamışlardır (Şekil 2) (Tononi ve ark., 2003; Tononi ve ark., 2014; Rantamäki ve ark., 2020). Yakın zamanda ise, YDA'nın, SHH olarak öne sürülen kortikal sinaptik homeostazın meydana geldiği bir mekanizma sağladığını öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, uykunun, toplam sinaptik gücü kontrol altında tutmak için beynin ihtiyaç duyduğu temel bir süreç olduğu öne sürülmektedir. SHH, uyanık bir günün sonunda, birçok nöral devrenin sinaptik bağlantılarının, esas olarak sinaptik güçlenmenin aracılık ettiği, devam eden öğrenme nedeniyle sinaptik güçte bir artışa uğradığını öngörmektedir (Tononi ve ark., 2020).



Uyku, uyaranlara anında yanıt verme yeteneğimizi yitirerek çevreyle bağlantımızı kesmemizi gerektirmektedir. Neden her gün bu riski aldığımızı doğrulayan en az bir temel işlev olduğu ve bu işlevin de beynin çevrimdışı olmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu işlevin, öğrenmenin birçok beyin devresinde sinaptik güçte net bir artışa yol açmasından sonra sinaptik yükü yeniden normalleştirmek olduğunu öne sürülmektedir. Daha güçlü sinapslar, daha fazla enerji ve malzeme gerektirir ve doyumluğa eğilimlidir, bu da sinaptik yeniden normalizasyon ihtiyacını yaratmaktadır. Bu olmadan, sinaptik aktivite enerjik olarak çok pahalı hale gelir ve doyumluk yeni öğrenmeyi engeller (McKenna ve ark., 2017).

Yeniden normalleştirilmenin, esas olarak, beynin çevreyle bağlantısının kesildiği ve sinirsel devrelerin, sistematik fakat özgün ihtiyacı karşılayan sinapsların seçiminin olduğu (sinaptik down selection) ve yeniden etkinleştirilebildiği uyku sırasında meydana geldiği varsayılmaktadır. Kısacası, SHH, uyku-uyanıklık plastisitesinin, kontrolsüz güçlenme, azalan sinyal-gürültü oranı ve doyumluk nedeniyle öğrenmenin bozulmasından kaçınmak için ödenmesi gereken bedel olduğunu varsaymaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sinaptik yeniden normalleşme ile ilgili değişikliklerin sadece kortekste sınırlı kalmadığını, hipokampus da meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Uyku, muhtemelen SHH tarafından önerilen sinaptik yeniden normalizasyon ötesinde çeşitli mekanizmalarda yer almaktadır. Gerçekten de, uyku genellikle bellek konsolidasyonu için önemli bir aşama olarak kabul edilmektedir. Örneğin, aktif konsolidasyon hipotezi, uyanma sırasında kodlanan bellek izlerinin uyku sırasında yeniden etkinleştirildiğini ve konsolide edildiğini öne sürmektedir (McKenna ve ark., 2017; Cirelli ve ark., 2021).

SHH, derin uyku sırasında sinaptik boyut küçültülmesinin, sinaptik gücün sürdürülebilir bir seviyede korunması için çok önemli olduğunu öne sürmektedir. Uyanıklık sırasında aşırı güçlenme ve uyarılabilirlik ile ilişkili metabolik maliyetleri önlerken, sonraki gün boyunca daha fazla sinaptik plastisitenin gerçekleşmesine izin vermektedir. Başka bir deyişle, "uyku beynin plastisite için ödediği bedeldir" (Tononi ve ark., 2014; Rantamäki ve ark., 2020).

SHH, uyanıklık sırasındaki sinaptik güçlenmenin, NREM uykusu sırasında YDU'nun homeostatik artışına bağlı olduğunu belirtmektedir. Bunun, EEG kayıtlarında 0,5-4 Hz yavaş dalga aktivitesi olarak ölçülebildiği ve kortikal sinapsların gücünü yansıtabildiği ileri sürülebilmektedir. Gerçekten de, bir motor öğrenme görevi, insanlarda görev performansındaki iyileşme ile birlikte verilen eylemi temsil eden kortikal alanda sonraki uyku sırasında YDA'nın homeostatik artışına yol açmaktadır (Tononi ve ark., 2020).

Ayrıca, eğitim sonrası uyku sırasında motor kortekste seçici YDA bozulması, sonraki motor performansını bozar, oysa YDA'nın kolaylaştırılması bildirimsel anıların konsolidasyonuna yardımcı olabilmektedir. YDU sırasında, kortikal ve talamik nöronlar, sırasıyla ateşleme ve sessiz olma eğilimi ile tanımlanan yukarı ve aşağı durumlar arasında salınım yapar. Bu yavaş ve senkronize ritmik aktivite, hipokampal keskin dalga dalgaları gibi diğer bazı nöral aktivite biçimleriyle birlikte uykuya bağlı sinaptik ihtiyacı karşılayan sinapsların seçiminin temeli olarak önerilmektedir (Wilckens ve ark., 2018).

YDU seyri boyunca, korteks, sinaptik gücün global ancak spesifik bir boyut küçültmesini üretmek için önerilen bir sinaptik yeniden normalizasyon sürecinden geçmektedir. Daha büyük ve en güçlü sinapsların, daha küçük ve daha az güçlenmiş sinapslarla karşılaştırıldığında ölçeklendirilmemiş kalma olasılığı daha yüksektir. Uyku sırasında en aktif olan sinaptik bağlantılar tercihen korunmaktadır (Cirelli ve ark., 2021).

SHH ile uyumlu olarak, çalışmalar uyku sırasında sinaps boyutunun ve sinaptik bölgelerdeki α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörlerinin sayısının azaldığını göstermiştir. Bu değişiklikler kortikal ateşleme hızlarında ve senkronizasyonda ve minyatür uyarıcı postsinaptik akımların (miniature excitatory postsynaptic currents, mEPSC) frekans ve genliğinde azalma ile birlikte meydana gelmektedir. Ayrıca, insanlarda transkraniyal manyetik uyarmı (TMU) ile gelen uyarılmış tepkileri araştıran çalışmalar, uykudan sonra kortikal sinaptik plastisitenin geri kazanıldığını, ancak uyku yoksunluğunun ardından bozulduğunu göstermektedir (Rantamäki ve ark., 2020).

Uyanıklık, hayvan gezinirken ve çevresinden öğrenirken birçok sinapsın güçlendirilmesini içerir. Bu beyin mekanizmaları, enerji depoları kullanıldıkça artan metabolizma gerektirir. YDA sırasında, sinaptik güç aşağı doğru düzenlendiğinden ve enerji rezervleri geri yüklendiğinden, daha önce aktif olan sinapsları yeniden normalleştirerek sinaptik küçültme meydana gelir (Cirelli ve ark., 2021).

Uyku mRNA profilleri ile karşılaştırıldığında, uyandıktan hemen sonra öldürülen hayvanlarda, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*), nöronal aktivite ile düzenlenen pentraksin (neuronal activity regulated pentraxin, *NARP*) ve aktivite ile düzenlenen hücre iskeleti ile ilişkili protein (activity-regulated cytoskeleton-associated protein, *ARC*), sinaptik güçlendirmede rol oynayan bir dizi genin mRNA'sının artışı rapor edilmiştir. Uyku yoksunluğunun ardından prefrontal korteks kesitlerini analiz eden 'ex vivo' araştırmalarda, piramidal nöronlarda mEPSC'lerde bir artış gösterilmiştir. Sirke sineğindeki (*Drosophila*) araştırmalar, sinekler uyanık tutulduğunda sinaptik boyutta ve güçte bir artış olduğunu ve uykunun ilerlemesine izin verildikçe sinapsların küçüldüğünü göstermiştir. Hayvanlarda kortikal kayıtlar ve insanlarda yüksek yoğunluklu EEG kayıtları, uyku ilerledikçe YDA'nın eğiminin ve genliğinin azaldığını ve bunun da sinaptik küçülmeyi yansıtabileceğini göstermiştir (Porkka-Heiskanen, 2013; McKenna ve ark., 2017).

SHH ile ilgili tüm araştırmaların çoğu, kortikal bölgelerdeki sinaptik güçlendirmeyi değerlendirmekle birlikte asendan retiküler aktive edici sistem gibi subkortikal devreleri değerlendirilmektedir. Yine sirkadiyen sıcaklık dalgalanmaları ve glukokortikoidler gibi uyku/uyanıklık döngüsü boyunca sinaptik güçlendirme üretebilecek alternatif mekanizmaların araştırılması gerekmektedir.

YAVAŞ DALGA OSİLYONLARI

NREM uykusu oluşturabilen ana beyin alanları VLPO ve medyan preoptik alan (MnPO) olmak üzere hipotalamik bölgelerdir. Bu bölgelerin içerdiği nöronlar, tercihen NREM uykusu sırasında deşarj olur, uyanma sırasında ise neredeyse inaktiftir. GABAerjik nöromodülasyon yoluyla NREM uykusu oluşturan diğer beyin bölgeleri, bazal ön beyin (basal forebrain, BF) ve lateral hipotalamusun belirli bölgeleridir. 'Flip/Flop' modeline göre; NREM uykusu sırasında VLPO, monoaminerjik uyarılma sistemlerine (tübromamillar çekirdeğin [tuberomammillary nucleus, TMN] histaminerjik nöronları), pedinkülopontin tegmental çekirdeğin kolinerjik nöronlarına, lokus seruleusun (locus coeruleus, LC) monoaminerjik bağlantılarına ve dorsal rafe (DR) çekirdeğine (GABA ve galanin aracılığıyla) engelleyici sinyaller gönderir ve ayrıca lateral hipotalamusun hipokretinerjik (oreksinerjik) nöronlarını da baskılar. VLPO, NREM uykusu sırasında düşük deşarj olan uyarılma sistemlerinden karşılıklı bir engelleyici uzantılar alır. Uyanıklık sırasında tersi olaylar meydana gelir. Hipokretinerjik nöronlar, bu 'flip-flop' modeli için bir dengeleyici görevi görür ve VLPO, hipokretin için reseptörler içermediğinden VLPO üzerinde dolaylı bir inhibitör etkiye sahiptir. Uyku içicikleri ve yavaş dalgalar, NREM uykusu sıra-

sında meydana gelen iki ana salınım aktivitesidir. Yavaş dalgalar 1-4 Hz, yüksek genlikli salınımdır, bunlar esas olarak korteks içinde üretilir ve koordine edilirken, uyku içcikleri 12-16 Hz'dir, talamik retiküler çekirdek tarafından başlatılan ve talamo-retiküler ve talamo-kortikal devreler tarafından düzenlenen artan ve azalan bir salınımdır (Schneider, 2020).

Derin uyku sırasında beyin aktivitesinin terminolojisiyle ilgili, muhtemelen değerlendirme metodolojisinin, analitik yaklaşımın ve araştırılan türlerin artan çeşitliliği nedeniyle farklı tanımlar birbirinin yerine kullanılmıştır. Bu tanımlar aşağıda özetlenmiştir (Timofeev ve ark., 2020):

Yavaş Salınım (YS) (salınımlar değil) veya Yavaş Ritim: Hücre içi, derinlik elektrotları veya uyuyan kedilerden ve insanlardan alınan kafa içi EEG ile ölçüldüğü gibi, aktif ve sessiz durumların değişiminden oluşan, periyodik bir süreç (Hz) olarak hücre salınım aktivite döngüleri, <1 Hz.

Yavaş Dalga (YD): Kafa derisi EEG'sinde bireysel negatif-pozitif dalga veya birkaç yüz milisaniye süren lokal alan potansiyeli (LAP) sapması. İnsan literatüründe yavaş salınım oluşturan bireysel yavaş dalgalara yavaş salınım denilmektedir. Hücre içi veya kafa içi EEG ile ölçülen tekrarlanan yavaş dalgalar, yavaş salınımın temelidir.

Delta Dalgaları veya Yavaş Dalga Aktivitesi: 0,5-4,5 Hz delta frekansında veya bu frekans içindeki alt kümelerde kafa derisi EEG'sinde veya kafa içi derinlik EEG'sinde (mV^2) dalga aktivitesidir. Uyku EEG güç yoğunluğu, genellikle insan kafa derisi EEG'sinde bu frekans aralığındaki spektral analizden ölçülür.

Yavaş salınımı tanımlayan nöronal sessizlik, uyarıcı nöronların yanı sıra inhibitör ara nöronlarla da ilgilidir. Yavaş salınım, öncelikle, beşinci katman nöronlarının büyük katılımıyla, talamokortikal girdinin yokluğunda meydana gelebileceği kortikal ağlarda üretilmektedir. Bununla birlikte, doğal koşullarda, talamik girdiler, yukarı yönde kortikal yavaş salınımın oluşmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Yavaş dalgalar, NREM uykusu sırasında EEG'nin en belirgin özelliğini temsil eder ve uyku yoğunluğunu yansıtmaktadır. Yavaş dalga aktivitesi (0,7-4,5 Hz), uyku yoğunluğunun iyi bilinen bir belirteci ve NREM uykusunda uyku homeostazının bir göstergesi olarak hizmet etmektedir. Uyku başlangıcındaki YDA seviyesi, önceki uyku ve uyanıklık süresine göre belirlenmektedir (Achermann ve ark., 2010; Bandarabadi ve ark., 2020). YDA, yaş ile birlikte azalmaktadır. Yaşa bağlı bu azalma, prefrontal korteks alanında ve ilk NREM uyku döngülerinde belirgin olarak gözlenmektedir (Taillard ve ark. 2021).

NREM uyku EEG'sindeki YS, depolarize yukarı durumlar ve hiperpolarize aşağı durumlar arasında değişen kortikal nöronların yavaş membran potansiyeli dalgalarıyla kaynaklanmaktadır. Ayrıca, YS'nin uyku içcikleri ve delta dalgaları gibi diğer uyku ritimlerinin zamansal organizasyonunda yer aldığı düşünülmektedir. YDA ve YS'nin ayrışabilmesi mümkündür. Düşük delta (<1 Hz) aralığındaki gücün sadece kısmen homeostatik davranış gösterdiğine dair bulgular vardır. Özellikle <2 Hz güç, birinci NREM uyku epizodundan ikinci NREM uyku epizoduna kadar düşüş göstermemekte ve uyku yoksunluğundan sonra artmamaktadır (Achermann ve ark., 2010).

YS, talamusu içeren subkortikal yapılar tarafından kontrol edilir. Yaklaşık %80 YS ve kafa derisinden kaydedilen YD lokal iken, yaklaşık %20'si global görünmektedir. Kafa derisinden kaydedilen YD, karmaşık modellerde kortikal yüzey boyunca yayılmaktadır. Erişkinlerde çoğunlukla frontal korteksten, küçük çocuklarda ise santro-parietal bölgelerden köken almaktadırlar. Uyku sırasındaki YS, korteks boyunca aynı anda meydana gelmez; tipik olarak

önce önde görünürler ve arkaya doğru ilerlerler (Timofeev ve ark., 2017; Timofeev ve ark., 2020). Yayılma kalıpları gece boyunca dinamiklerden geçmektedir. YS ve YS dinamiklerinin altında yatan nöronal organizasyon, uyanıklık durumlarına ve bilinç derecelerine bağlı ortaya çıkmaktadır. YS yayılımının kafa içi derinlik kayıtları, neokorteksten parahipokampal girusa, entorhinal kortekse ve hipokampusu kadar çeşitli yolları belgelere dayandırılmıştır. Birçok YS bu tür kortikal yolları takip ederken, diğer birçok YS lokal olarak meydana gelmektedir. Bu nedenle, farklı bilgi işleme türleri, özellikle kortikal kaynak ve yol ile ilgili olarak farklı YS model türlerine karşılık gelebilmektedir. Gerçekten de, belirli bir kortikal alan üzerindeki YS aktivitesi, o alana bağlı olarak önceki öğrenmeyi yansıtabilir. YS, YDU'nun ayırt edici özelliğidir. Hem düşük frekanslı EEG gücü hem de YDU süresinin, özellikle bildirimsel bellek için, uykuya göre bellek gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. YS, YS'yi sürüklemek için transkraniyal doğru akım uyarımı veya işitsel uyarı kullanan çalışmalarda konsolidasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, YS artışı, gözlemlenen bellek iyileştirmelerinin yokluğunda da meydana gelebilmektedir. Literatürdeki farklılıklardan dolayı, geliştirilmiş bellek ölçümleri veya daha güçlü deneysel tasarımlar içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, mevcut sonuçlar, YS'nin uyku sırasında anıları güçlendirmek için bir harekete geçirici mekanizma olarak işlev gördüğü fikrini önemli ölçüde desteklemektedir (Achermann ve ark., 2010; Menicucci ve ark., 2020; Dehnavi ve ark., 2021; Timofeev ve ark., 2020).

Sonuç olarak, izole edilmiş YD ve YS'nin işlevi belirsizliğini korumaktadır. Tamamen nöronal aktiviteyi yansıtabilme, nöronal bağlantıları değiştirme, ağ bağlantısını etkileme ve bilişsel ve hafıza süreçlerini sürdürme, nükleer yapıların ve karmaşık bilişin evrimsel ayrıntılarıyla bağlantılı olma ve gelişmekte olan beynin modifikasyon süreçlerini aktif olarak iletme gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir (Timofeev ve ark., 2020).

KAYNAKLAR

- Achermann P, Bersagliere A. Sleep homeostasis and slow oscillations in the human sleep. *EEG Proceed biosignal*. 2010;14-16.
- Allada R, Cirelli C, Sehgal A. Molecular mechanisms of sleep Homeostasis in Flies and Mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a027730.
- Bandarabadi M, Vassalli A, Tafti M. Sleep as a default state of cortical and subcortical networks. *Curr Opin Physiol*. 2020;15:60-67.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1:195-204.
- Cirelli C, Tononi G. The why and how of sleep-dependent synaptic down-selection. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;S1084-9521(21)00031-8.
- Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2018;5:68-77.
- Dehnavi F, Koo-Poeggel PC, Ghorbani M, Marshall L. Spontaneous slow oscillation - slow spindle features predict induced overnight memory retention. *Sleep*. 2021; [Epub ahead of print].
- Frank MG. Astroglial regulation of sleep homeostasis. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:812-818.
- Frank MG. Challenging sleep homeostasis. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2021;10:100060.
- Falup-Pecurariu C, Diaconu S, Tînt D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21:272.
- Gobbo D, Scheller A, Kirchhoff F. From Physiology to Pathology of Cortico-Thalamo-Cortical Oscillations: Astroglia as a Target for Further Research. *Front Neurol*. 2021;12:661408.
- Holst SC, Landolt GP. Sleep Homeostasis, Metabolism, and Adenosine. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2015;1:27-37.
- Libretti S, Puckett Y. Physiology, Homeostasis. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

- McKenna JT, Zielinski MR, McCarley RW. *Neurobiology of REM Sleep, NREM Sleep Homeostasis, and Gamma Band Oscillations*. S. Chokroverty (ed.), *Sleep Disorders Medicine*, DOI 10.1007/978-1-4939-6578-6-5 Springer Science+Business Media New York; 2017.
- Menicucci D, Piarulli A, Laurino M, Zaccaro A, Agrimi J, Gemignani A. *Sleep slow oscillations favour local cortical plasticity underlying the consolidation of reinforced procedural learning in human sleep* *J Sleep Res.* 2020;29:e13117.
- Porkka-Heiskanen T. *Sleep homeostasis.* *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23:799-805.
- Rantamäki T, Kohtala S. *Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects.* *Pharmacol Rev.* 2020;72:439-465.
- Schneider L. *Neurobiology and neuroprotective benefits of sleep.* *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020;26:848-870.
- Sher S, Green A, Khatib S, Dagan Y. *The Possible Role of Endozepines in Sleep Regulation and Biomarker of Process S of the Borbély Sleep Model.* *Chronobiol Int.* 2021;38:122-128.
- Taillard J, Gronfier C, Bioulac S, Philip P, Sagaspe P. *Sleep in Normal Aging, Homeostatic and Circadian Regulation and Vulnerability to Sleep Deprivation.* *Brain Sci.* 2021;29:11:1003.
- Timofeev I, Chauvette S. *Sleep slow oscillation and plasticity.* *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:116-126.
- Timofeev I, Schoch SF, LeBourgeois MK, Huber R, Riedner BA, Kurth S. *Spatio-temporal properties of sleep slow waves and implications for development.* *Curr Opin Physiol.* 2020;15:172-182.
- Tononi G, Cirelli C. *Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis.* *Brain Res Bull.* 2003;62:143-150.
- Tononi G, Cirelli C. *Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration.* *Neuron.* 2014;81:12-34.
- Tononi G, Cirelli C. *Sleep and synaptic down-selection.* *Eur J Neurosci.* 2020;51:413-421.
- Wilckens KA, Ferrarelli F, Walker MP, Buysse DJ. *Slow-Wave Activity Enhancement to Improve Cognition.* *Trends Neurosci.* 2018;41:470-482.



Uykunun Filogenezi

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Epilepsi Birimi, Bursa

GİRİŞ

Dünyanın var olması ile birlikte insanlıktan da önce ismi bilinmeyen birçok canlı türü var olmuştur. Bunlar milyonlarca yıl içinde evrimleşerek, bazıları soyları tükenerek, günümüze kadar farklı türler olarak gelinmiştir. Evrim süreçleri içinde uykunun filogenetiğine bakılacak olursa, çok farklı sonuçlara varılacağı aşikârdır. Bu farklılıklar, canlıların türlerindeki farklılıkların yanında, bunların atalarının nesli tükenmesi nedeniyle net bilgilere ulaşılmasından kaynaklanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Uyku tüm canlıların fizyolojik ortak bir özelliğidir. Uykunun tarihine bakıldığında, uykunun ortak atası olması ve bunun evrimleşerek torunlarına aktarıldığı görülür; evrimsel biyolojide “sinapomorf” denilen bu terimi açıklamak gerekir. Sinapomorf, canlılar arasında ortak ata tarafından torunlarına aktarılan genetik olabileceği gibi fiziksel özellikleri tanımlar. Bir kuşun, balığın, aslanın, solucanın ve insanın yaşamını idame edebilmesi için farklı karakterde de olsa uyuması gerekmektedir. Uykunun bu farklılıkları yaşadığı ortam (hava, su, kara), çevresel farklılıklar (sıcak, soğuk, nem), ışığa maruziyet (karanlık, aydınlık) gibi durumlarda evrimleşmiştir. Her canlıda farklı türde uyuma ihtiyaçları ve uykunun farklı döngüleri görülmektedir (Allada ve ark., 2008).

Uyku tüm canlılarda verimsiz olarak görülmüş, hatta insanlar aktif olmadığı düşünülen bu durumu kısaltmak amaçlı yıllardır birçok çalışma yapmıştır. Ancak atalardan bu yana hâlâ uyumaya devam edilmektedir. Evrim neden bu durumu korumuştur? Canlılar âlemine bakılacak olursa uyku, hareketsizlik, uyuşukluk, aktif olmayan durum diye tanımlanabilir. Aslında bu durum canlıların avlanılmasını ve yaralanmasını azaltır ve vücut enerji tüketimini azaltarak varlığını korumasını sağlar. Bazı yorumlarda canlıların hareketsiz olmasının avlanma riskini arttıracığından bahsedilir ama çoğu canlı genellikle yeraltında, ağaçlarda veya gruplar halinde iken uyumayı tercih ederler. Büyük otoburların, yırtıcı kedigillerin ve ayıların kendilerini koruma olasılığı fazla olduğundan daha fazla uyudukları tahmin edilmektedir (Siegel ve ark., 2008).

UYKU NASIL EVRİMLEŞTİ?

Hayvanlarda hareketsizlik dönemi olarak adlandırılan uyku evrimleşirken dünyanın değişimlerinden etkilenmiştir. Çevre şartlarının değişimi ile varlığını sürdürebilmek amacıyla canlılar “tahmine dayalı uyuma” (predictive dormancy) şeklinde evrimleşmiştir. Tahmine dayalı uyuma olarak öngörülen bu tanımlama da, bir organizma olumsuz koşulların başlangıcından önce hareketsiz bir aşamayı tercih ederek yaşamsal faaliyetlerin devamlılığını sağlar. Başka türlerde “sonuca dayalı uyuma” (consequential dormancy) olarak uykuyu tercih etmişlerdir. Olumsuz koşullar ortaya çıktıktan sonra organizmalar hareketsiz bir aşamaya girdiğinde uyuşma ve ardından uyku hali meydana gelir. Bu genellikle öngörülemez iklimle sahip bölgelerde bulunur (Siegel ve ark., 2009).

Bitki âleminde tohumlar genellikle doğru mevsim, ısı, nem ve pH koşulları mevcut olana kadar uykuda kalır. Bunun en nadir örneği 1300 yıllık uykudan sonra sağlıklı ağaç üreten lotus tohumudur (Shen-Miller ve ark., 2002). Yakın zamanlarda 2000 yıllık bir

palmye tohumundan fidan üretildiği bildirilmiştir. Yaprak döken ağaçların ve bitkilerin çoğu fotosentezi durdukları mevsimsel uyku dönemlerine sahiptir. Parazitler bulaşık sistemlerinin tehlikeye girdiği dönemlerde ortaya çıkarak bir canlının dokularında yıllarca uykuda kalabilir (Di Cristina ve ark., 2008).

Uyku uyarlanabilir bir durum olarak nesilden nesile aktarılmıştır. Çoğu canlılar gece uykusu denilen noktürnal uykuyu, bir kısmı gündüz uykusu denilen diürnal uykuyu tercih edebilmektedirler. Beyin ve vücut metabolizmasının azaltılarak verimliliğin artırılmasının yanı sıra, bitkilerde ve ektotermik organizmalardaki hareketsizlik durumları ve bazı memeliler ile kuşlarda görülen kış uykusu ve uyuşukluk, neslin devamı için bebeklerine bakmak, tehlike oluşturan diğer canlılardan korumak ve çevresel değişikliklere yanıt vermek amacıyla uyku evrimleşebilir. Mevsimsel olarak donan veya kuruyan göllerde yaşayan sürüngenler ve ambifiler ile soğuk veya aşırı sıcak dönemlerde yaşayan yılanlar, uyku dönemlerini çevre ısısının azaldığı dönemleri tercih ederler (Kroemer ve ark., 2002).

Gündüz ve gece görülen hava sıcaklığındaki aşırı farklılıklarda canlının vücut sıcaklığı değişir ve metabolizma aşırı yavaşlayarak canlı derin uyku hali olan ‘torpor’ uykusuna girebilir. Kış uykusunun farklı bir formu olan ‘torpor’ uykusu, kış uykusuna göre daha hafif bir uyku dönemini ifade eder. Bu durum, çöl faresi, fil, timsah, kaplumbağa, sinekuşu gibi çok farklı türlerdeki canlılarda görülebilir. Memeli sınıfında uzun mesafelere göç edemeyen küçük canlılar soğuk ortamlarda kış uykusunu tercih ederler. Bazı yarasalar, birçok kemirgen türü, keseli hayvanlar ve böcekçiller kış uykusu dönemine girerler. Kış uykusunda hayvanların uyandırılması oldukça zordur ve dakikalar sürebilir (Shen-Miller ve ark., 2002). Endotermi (uygun vücut sıcaklığını korumak için kendi ısıyı üretme gerekliliği), evrim süreciyle beraber özellikle memelilerde çevre şartlarının değişmesi ve uyum sağlayabilmek için gelişmiştir. Böylelikle sıcakkanlı canlılarda uyku süreci farklı bir evrim göstermiştir.

İnsanların uyku evriminde bebek ve çocuklar çevrenin uyarılarına karşı daha az duyarlı iken, özellikle ebeveynler başta olmak üzere daha erişkinlerde gelecek nesli koruma adına uykuda uyarılabilirlik artmıştır (Nafzinger ve ark., 2006). İnsomnili hastalar gece az uyumalarına rağmen ertesi gün uykululuk hissetmeyebilir ve bu durum obstrüktif uyku apne sendromu veya daha farklı uyku bozukluğuna sahip insanlardaki uykusuzluktan çok farklı olabilir. Göç etmesi gerekli bazı kuş türleri günlerce uyumadan sürekli uçarak göç eylemini tamamlarlar. Belki de insomnili hastalarda belli zamanlarda ortaya çıkan uykusuzluk, uyku evriminin insanlardaki bölümünün bir parçası olabilir. Hipersomnolans hastalarının bir kısmı, uzun süre uyumayı tercih eden koala gibi birçok tür gibi ya da tekrarlayıcı hipersomni olan hastaların kış uykusunu tercih eden canlılar gibi uyku evriminin insan üzerindeki etkileri olabilir (Kryger ve ark., 2011).

Uyku veya uykuya benzer davranışların araştırılmasında hayvanların çeşitliliğinden yararlanmak, muhtemel kökenleri ve işlevsel önemi hakkında öngörü sağlayacaktır. Farklı evrim aşamalarının temsilcileri, uykunun hangi aşamada evrimleştiğini ve hayatta kalmak için değişimin nasıl olduğunu gösterebilir. Özellikle bu

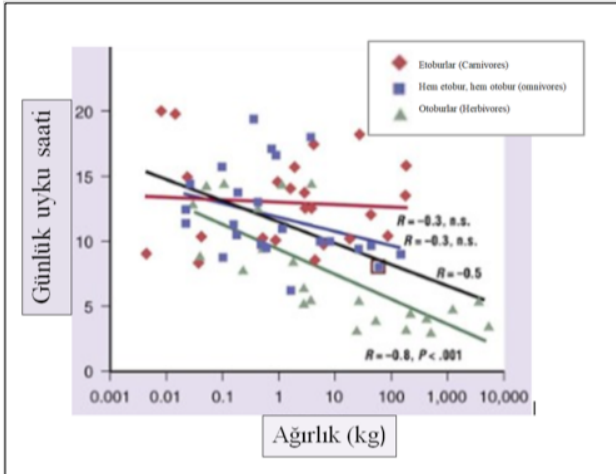
aşamada, sürüngenler, amfibiler, belli yüksek omurgalılarda (örneğin memeliler ve kuşlar) uykunun varlığına ve evrelerine odaklanılarak çalışmalar yapılmıştır.

Memelilerde uyku yoksunluğundan sonra tipik olarak telafi edici bir düzenleme görülür ve bu olay uykunun homeostatik düzenlenmenin temel bir özelliği olarak belirlenmiştir. Uykuyu anlamada kullanılan modeller, metabolizma ve beyinde oluşan fizyolojik değişiklikler, vücut ısı değişkenliği uyumu, uyku yoksunluğu ve uyku benzeri davranışlara bakılarak değerlendirilmiştir.

Evrin Sürecinde Uyku Sürelerinin Analizi

Uyku analizi çalışmaları 5000'den fazla memeli türleri içinden 60 memeli türü üzerinden yapılmıştır. Bu memeli türleri de çoğunlukla laboratuvar ortamında canlılığını sürdürebilecek memeliler olacak şekilde seçilmiştir. Bunların hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) ve REM olmayan (non-REM, NREM) uykuları belirlenirken, çevresel ortamlarda yapay sıcaklık ve ışık döngüleri ile belli yiyeceklerin verilmesiyle sağlanmıştır. Bu yüzden çalışmalar doğal olmayan koşullarda yapılmıştır. Ancak son zamanlarda doğal ortamlarda yapılan dijital poligrafik uyku cihazları ile kısıtlı çalışmalar da bulunmaktadır (Rattenborg ve ark., 2008).

Otoburlar (otçul), etoburlar (etçil) ve omnivorlarda (hepçil; hem otobur, hem etobur) yapılan bir çalışmada, otoburların vücut kitlesi ile uyku sürelerinin ters orantılı olduğu görülmüştür. Çalışmada ayrıca etoburların omnivorlar ve otoburdan daha fazla uyuduğu gözlenmiştir (Şekil 1) (Siegel, 2005).



Şekil 1. Otoburlar (Herbivores), etoburlar (Carnivores) ve hem etobur, hem otobur (omnivores)'larda vücut kütlesi ile uyku sürelerinin değerlendirilmesi. Etoburlar kırmızı çizgi ile, omnivorlar mavi çizgi ile ve otoburlar yeşil çizgi ile gösterilmiştir; Jerome M. Siegel 'den yazılı izin alınmıştır [Nature, 2005].

Çoğu çalışmada uyku süresi için ana belirleyici durumun uyku yoksunluğuyla beraber canlıda stres durumu oluşması olduğu gösterilmiştir; hipokampal yapılar ile beraber subkortikal nöronal sistem aktivitesinde azalmanın olduğu, neokortikal yapılarda ise etkilenmenin olmadığı gözlenmiştir. Sonuçta canlının ne kadar metabolizması yüksek ise stres oranı artmakta ve uyku süresinde uzamayla sonuçlanmaktadır (Ramanathan ve ark., 2002).

Canlı türlerinin %4'ünde beyin ağırlığı ile REM uykusu arasında negatif korelasyon olduğu, toplam uyku süresi ile ilgili olmadığı görülmüştür (Şekil 2) (Siegel, 2005). Canlılar arasındaki uyku döngüsü sürelerinin %80 varyasyon gösterdiği farelerde yaklaşık 10 dakika, insanlarda 90 dakika ve fillerde iki saat süren uyku döngüleri bulunmaktadır. İnsanlarda olduğu gibi hayvan türlerinde

de yeni doğan hayvanlarda REM süresinin uzun, erişkin hayvanlarda ise daha kısa REM uykusuna sahip olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada, uyurken tek hemisferini kullanan yunus ve memeli denizayısı türlerinde, insanlardan daha büyük beyne sahip olmalarına rağmen, REM uykularının çok az olduğunu ya da hiç olmadığını, küçük bir beyni olan ornitorenk canlısında ise REM uykusunun çok fazla olduğunu belirtmişlerdir (Siegel, 2005).

Benzer genetik, anatomik ve bilişsel yetenekleri olan canlılarda farklı uyku parametreleri olabileceği gibi, uzaktan akraba olan ve farklı fizyolojik işlevlerine sahip canlılarda benzer uyku yapısı olabileceği görülmüştür (Allada ve ark., 2008).

Hem toplam uyku hem de REM uykusu yoksunluğu, REM uykusunda telafi edici bir artışa sebep olur. REM uykusu elektro-fizyolojik çalışmalarda teta aktivitesi olarak yorumlanır; tavşan ve sıçanlarda 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra EEG'deki teta aktivitesinin arttığı ve sonraki telafi edici dönemlerinde ise kademeli azaldığı görülmüştür (Tobler ve ark., 1990). Sıçanlarda, suprachiasmatic çekirdek (suprachiasmatic nucleus, SCN) lezyonu yapıldıktan sonra 24 saatlik uyku yoksunluğunu telafi etmek için hem NREM hem REM uyku miktarı arttığı gözlenmiştir (Trachsel ve ark., 1992).

Evrin Sürecinde Uykunun Fizyolojik Çeşitliliği

Bu konuyla ilgili çalışmaların çoğu meyve sineği olarak adlandırılan *Drosophila melanogaster*'da yapılmıştır. Drosofilide beyni omurgalı beynine benzemez. Burada uykuyu düzenleyen önemli bir madde olan oktopamin, memelilerde yoktur. Memelilerde uykuyu düzenleyen hipokretin de Drosofilide yoktur. Drosofilide REM uykusuna benzer bir durumun olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (Cirelli ve ark., 2005).

Uykunun fizyolojisi ve nörokraniumdaki farklılıkları memeli türleri içinde de tespit edilmiştir. İnsanların derin uykuda büyüme hormon salgılandığı ve derin uykunun gözlenmediği çocuklarda boy kısalığı görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte köpeklerde ve farelerde büyüme hormon salınımı uyanıklık döneminde ortaya çıkmaktadır (Bergmann ve ark., 1987; Takahashi ve ark., 1981). Melatonin salınımı gündüz uyanık, gece uyuyan canlılarda uykuda salınırken, gece uyanık olan canlılarda ise uyanıklık esnasında en yüksek düzeyde salınır (Schwimmer ve ark., 2010).

Parietal ve diğer bazı kortikal bölgelerin lezyonlarında REM uykusu devam etmekte, ama rüya görme olmamaktadır (Solms, 2000). İnsanlarda altı yaş öncesinde kortikal yapılar gelişimini tamamlamadığından, bu yaş grubundakiler, REM uykusu olmasına rağmen rüyalara sahip olamamaktadırlar. Diğer memeliler rüyalara sahip midir? Bu soru, bilim insanlarını bir başka tartışma ve araştırma alanlarına yönlendirmektedir.

FARKLI CANILARDA UYKUYA BAKIŞ

Evrin sürecine göre basitten daha karmaşık yapıya sahip canlılar, omurgasızlar (invertebrates), omurgalılar ve memeliler alt başlıkları altında uyku özelliklerine göre incelenebilir.

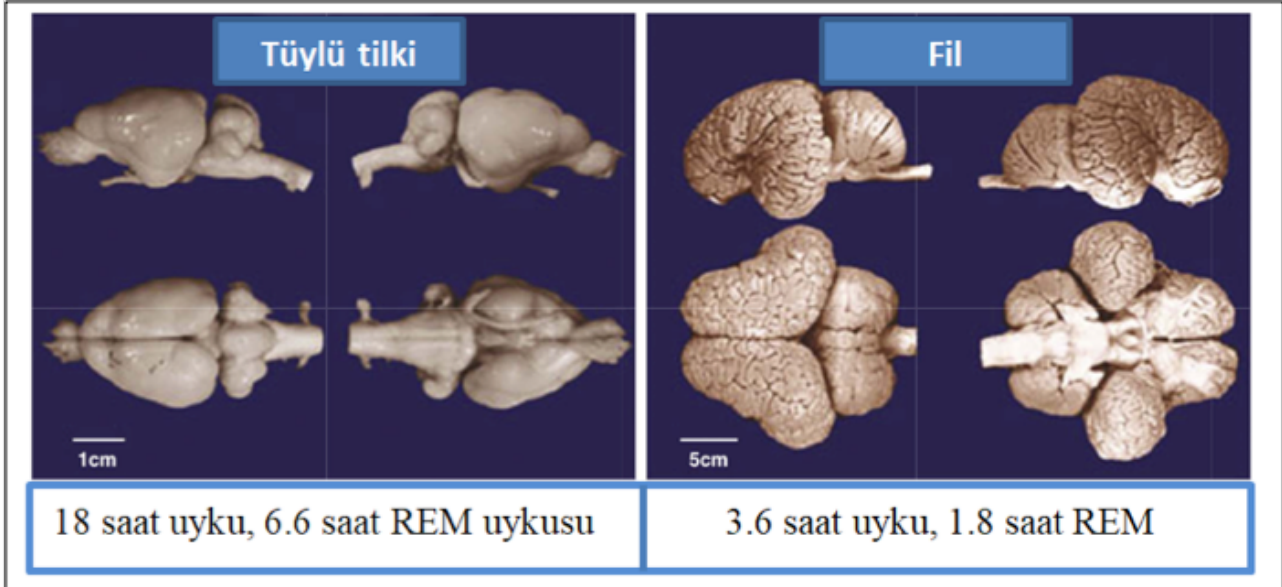
Omurgasızlarda Uyku

Omurgalı hayvanlar ve memelilerden daha basit modellerle uyku incelemelerine başlanılmıştır. Drosofilideki birçok genin insan ve farelerde homolog karşılığının olması, uyku düzenleyici mekanizmaların genetik temelli deneysel modelde oluşturulmasını sağlamıştır. Drosofilide uykuyu düzenleyen genlerin tanımlanmasıyla, bu canlının evrimleşme basamağında rol oynadığı belirtilmiştir.

Hamam böcekleri ve eklembacaklılardan olan akrepler üzerinde yapılan çalışmalarda, davranışsal uyku yoksunluğu sonrası uykuya benzer davranış sürelerinin arttığı görülmüştür. Akrepler-

de 12 saatlik dinlenmeden yoksun bırakma sonrası başlangıçta bir aktivite artışı ve sonrasında artmış bir dinlenme durumu gözlenmiştir (Tobler ve ark., 1988; Huber ve ark., 2004). Sineklerin uykuya ulaşmasının engellenmesi ve sonrasında uyarılma eşiğinin azalarak dinlenme artışının özellikle dişi cinsiyette daha belirgin

olduğu görülmüştür (Cirelli, 2005). Mükrekkep balığı üzerinde 12 saatlik titreşim ile uyku engellenmiş ve sonrasında uykuya benzer davranışlarda artış gözlenmiştir (Brown ve ark., 2006).



Şekil 2. Uyku miktarı, aşağıdaki iki örnekte gösterildiği gibi, serebral korteksin göreceli boyutuyla veya ensefalizasyon derecesiyle orantılı değildir (Jerome M. Siegel'den yazılı izin alınmıştır [Nature, 2005]).

Memeli Olmayan Omurgalılarda Uyku

Kuşlar

Kuşlar belki de homeotermik (dışarıdan etkilenmeden sabit iç vücut sıcaklığı sağlayabilme) oldukları için memelilerinkine benzeyen NREM-REM uykusuna sahiptirler ve uyku yoksunluğu yapıldığında telafi etme davranışlarını gösterirler. Kuşlardaki elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG) ve elektrookülografi (EOG) kayıtlı çalışmalarda NREM ve REM uykusu bulunduğu, ancak REM uykusu süresinin çok kısa olduğu ve REM uykusunda beklenen atonin olmadığı gösterilmiştir. Yine de belli kuş türlerinde bu çalışmalar yapılmış olup, tam bir genelleme yapılmamalıdır. Pek çok kuşun farklı göz kırpmaya sayılarına sahip olduğu, bazı türlerde de karşı hemisferde eş zamanlı uyanıklık EEG aktivitesi fark edilmiştir (Rattenborg ve ark., 2001). Barbary güvercinlerinde üç ile 36 saatlik uyku yoksunluğundan sonra göz kırpmaya sıklığı önemli ölçüde azalmıştır. Kuşların kapalı gözle uyuduğu gözlenmiştir. Güvercin ve yeşilbaşlı ördeklerdeki EEG kayıtlarında uyku sırasında kısa süreli EEG asimetrisi izlenmiş ve bu durum yunuslardaki tek hemisferik uykuyu andırmıştır (Lendrem, 1984). Göç döneminde kuşların az olan uyku sürelerinin daha da azaldığı ve belli dönemlerde hiç uyumadıkları dahi gözlenmiştir (Rattenborg ve ark., 2004). Kuşların memelilerde görülen fizyolojik REM uykusuna benzer uykuları olup, toplam uyku süreleri daha kısadır (Roth ve ark., 2006).

Sürüngenler

Sürüngenlerin uyku EEG'si memelilerden birçok yönüyle farklıdır. EEG'de yavaş dalga aktivitesi yerine sivri karakterde beyin dalgaları görülmektedir. Kaplumbağalarda uyku yoksunluğu sonrası artan uyku miktarı gözlemlenmiştir. İguanalarda yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğunun son zamanlarında kas tonusu kaybının olması, artan uyku ihtiyacı olarak değerlendirilmiştir (Kryger ve ark., 2011).

Amfibiler ve Balıklar

Balık ve amfibilerde yapılan uyku çalışmaları daha çok uyku davranışı üzerine yapılmış olup, kısıtlı çalışmalardır. Sazan ve levrek ile yapılan, karanlık dönemde altı ile 12 saatlik ışık maruziyeti sonrasında, balıkların uzun süre dinlenme durumunda kaldıkları ve uyku ihtiyacını gidermeye çalıştıkları belirtilmiştir (Tobler ve ark., 1985). Balıklarda homeostatik mekanizmaların ışık üzerinden uykuya etki edebileceği belirtilmiştir. Zebra balığının genetik haritasının var olması nedeniyle bu türde uyku çalışmaları yapılmıştır. Larvalar istirahatten yoksun bırakıldıktan sonra, yetişkinlerde ise elektriksel uyarım ile uyku yoksunluğundan sonra artmış istirahat hali gözlenmiştir (Zhdanova ve ark., 2001). Zebra balığında yaşlanma sürecinde *BMAL-1* ve *PER-1* genlerinde ekspresyon artışı olduğu gösterilmiştir (Tobler ve ark., 1997).

Memelilerde Uyku

Memeliler tek delikliler (monotrem), keseli hayvanlar ve placentallılar olarak üç sınıfa ayrılabilir. Fosil ve genetik kanıtlarda tek deliklilerin yaklaşık 150 milyon yıl önce ornitorenk benzeri bir atadan türediğini göstermektedir. Filogenetik tarih, REM uykusunun keseli hayvanlarda ve placentallılarda evrimleştiğine dair bilgiler vermiştir (Warren ve ark., 2008).

Ren Geyiği

Geviş getiren hayvanlar olup, sirkadiyen ritme sahiptirler. İki farklı cinsten ren geyiği ile yapılan çalışmada, melatoninin sirkadiyen ritminin olduğu ve yazın, kışın olduğundan %22 ile %43 oranında daha fazla salgılandığı bildirilmiştir (Van Oort ve ark., 2007).

Deniz Memelilerinde Uyku (Yunus ve Balinalar)

REM uykusu tüm kara hayvanlarında mevcuttur. Ancak bazı deniz memelilerinde durum farklıdır. Bu hayvanlar iki saat veya daha uzun süre sadece tek hemisferden oluşan yavaş dalga EEG aktivitesi oluşturabilirler. Yavaş dalgalarla beyin hemisferlerinin

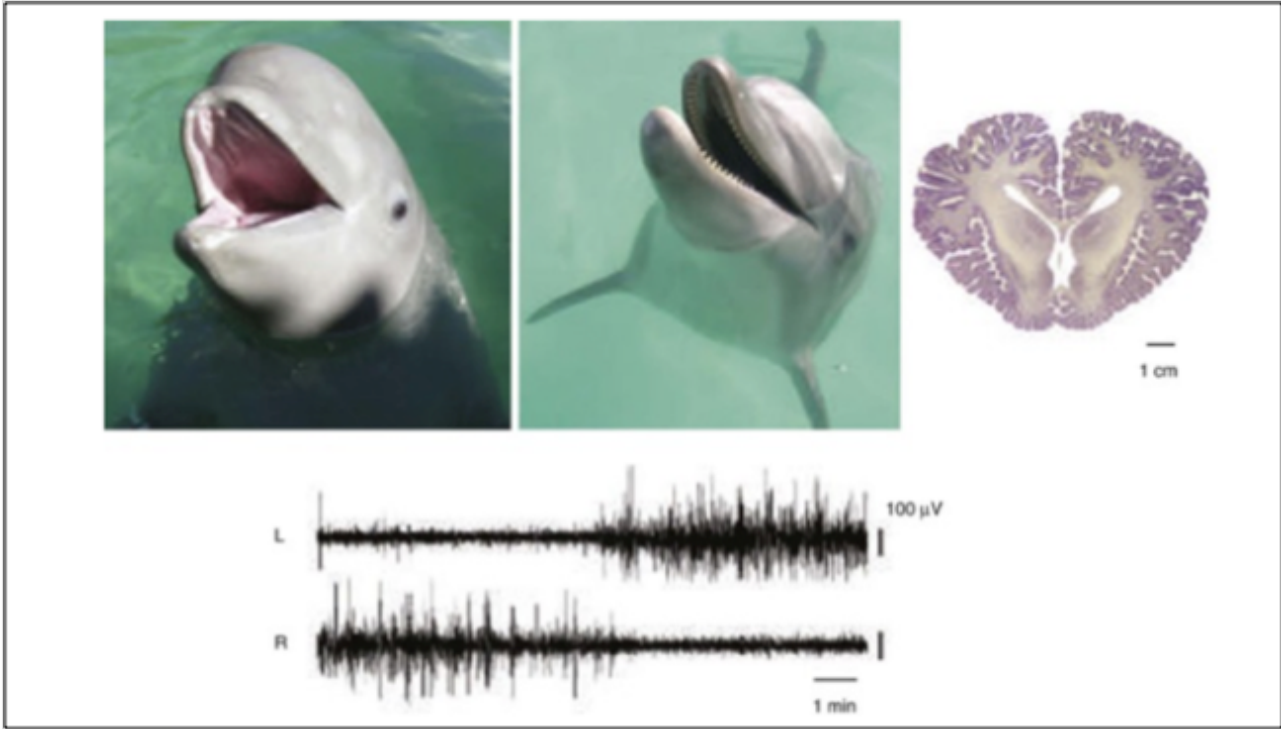
karşı tarafında göz kapalıdır. Asla her iki hemisferde eş zamanlı uyku aktivitesi oluşturmazlar (Şekil 3) (Lyamin ve ark., 2004; Siegel, 2005).

Kürklü Fok Balığı

Karada kürklü foklar genellikle memeliler gibi uyurlar, iki yanlı EEG senkronizasyonu ve REM uykusu vardır. Bununla birlikte su içindeyken tipik olarak asimetrik yavaş dalga uykusu gösterirler; bir hemisferde uykuya benzer EEG aktivitesi varken, diğer hemisferde uyanıklık benzeri EEG aktivitesi bulunur (Kryger ve ark., 2011).

Memelilerde Uyku Filogenetiği

Memelilerde uyku homeostazının ayırt edici özellikleri NREM uyku süresi, konsolidasyonu (kısa uyanıklıklar, NREM-REM uyku süreleri) ve delta aktivite içeren yavaş dalga EEG'sinin elektrofizyolojik özellikleri ile gösterilebilir. Uyum sürecinde SCN tarafından uygulanan kısıtlamalarla toplam uyku süresinde artış sağlanabilir. Çoğu hayvan için yanlış sirkadiyen fazda uzun süre uykuya dalmak uyumsuzluk yaratır ve yaşamla bağdaşmaz. Genel olarak uyku eksikliğinin telafisi toplam uykudaki küçük bir artışla gerçekleşir.



Şekil 3. Deniz memelisi yunus'un beyin kesiti ve uyku sırasında çekilen EEG'de tek hemisferik yavaş dalga uykusu (Jerome M. Siegel 'den yazılı izin alınmıştır [Nature, 2005]).

Kemirgenlerden tavşan, çeşitli fare ve sıçanlarda NREM ve REM uykusu kısıtlamasından sonra davranışsal olarak iyileşme uykusunda yavaş dalga uykunun artışı dikkati çeker (Stephenson ve ark., 2015). Kemirgenlerde yaşlanma süreciyle birlikte faz değişim kayıpları gösterilmiş ve farklı gen ekspresyonları olduğu gözlenmiştir (Franken ve ark., 2001). Fare ve yer sincaplarında uzamış uyku süresiyle orantılı olarak NREM uykusundaki yavaş dalga süresinin arttığı gözlenmiştir (Huber ve ark., 2000). Östrojen eksikliği olan farelerde 24 saatlik uyku-uyanıklık genliğinin normal farelere göre daha düşük olduğu ve yavaş dalga içeren delta aktivitelerinin azaldığı görülmüştür (Vyazovskiy ve ark., 2006).

Otçullar başlığı altında inekler, atlar, geviş getirenler ve geviş getirmeyenler yer alır. İneklerde iki ile dört hafta boyunca 14 ile 22 saat arasında, özellikle REM uykusu yoksunluğundan sonra, hem NREM hem de REM uykusunun kademeli olarak uyum sağladığı görülmüştür. Benzer şekilde, 48 saat uykusuz kalan eşiğin uyku süresini arttırarak uykusunu düzenlediğini gösteren araştırmalar mevcuttur (Kryger ve ark., 2011).

Birçok memeli farklı nedenlerle ortaya çıkan uyku kayıplarını telafi etme yeteneği geliştirmiştir. Yine kuşlarda, sürüngenlerde, balıklarda ve bazı omurgasızlarda benzer sonuçlar gözlenmiştir. En önemlisi Drosophilide dinlenme yoksunluğundan sonra istirahat

döneminde homeostatik telafisi ve etkilerin genetik düzeyde rol oynadığı gösterilmiştir (Cirelli ve ark., 2005).

Doğal ortamlarda hayvanların normal uyku veya istirahat dönemlerini engelleyebilecek birçok olumsuz durumlar mevcuttur. Bu yüzden birçok canlı, uykuyu yoğunlaştırarak, sirkadiyen dinlenme-aktivite ritmini kısıtlayarak uyku kaybını telafi edebilmektedirler.

Memelilerde ve kuşlarda daha karmaşık tanımlanan uyku, alt omurgalıların ve omurgasızlarda daha basit tanımlanabilir. Ama önemli olan ortak yönleri, uykunun sadece sirkadiyen dinlenme-aktivite ritminin bir fonksiyonu olmaması, ek düzenleyici mekanizmalar tarafından da belirlendiğini göstermektedir (William, 2016). Son yıllarda yapılan bir derlemede, uykunun özellikle strese tepkisi, yiyecek bulunabilirliği veya üreme gibi sosyal süreçlerle birlikte ekoloji ile bağlantısının, genetik modeller oluşturularak incelenmesini önermişlerdir (Keene ve ark., 2018).

UYKUNUN YAŞA GÖRE GELİŞİMİ

Homosapiyen olarak adlandırılan insan türünde, doğumdan ölüme kadar çok farklı uyku döngüleri yaşanmaktadır. Yeni doğanlar 24 saatlik gece-gündüz siklusunun 16-18 saatini uyumakta ve neredeyse yarısını REM uyku dönemi içinde geçirmektedir. Bir

ile dört yaş arası çocukların 11-12 saatini uykuda geçirdikleri ve tam bir gece uykusu sonrası öğleden sonra üç saati aşmayacak sürede uyudukları görülmektedir. Gençler ve yetişkinlerde bu süre sekiz saate kadar geriler ve tek gece uykusuna dönüşür. Yaşlılarda bu durum 10-16 saate kadar çıkabilir ve erken çocukluk gibi gece parçalanmış ve yüzeysel uykusu ile gün içi kısa süreli uykular olarak uyunabilir; yaşlıların organik beyin işlev bozuklukları durumunda uykusu önemli derecede azalmıştır (Bliwise ve ark., 2000).

Stampi, uykuyu tek fazlı (monofazik) ve çok fazlı (polifazik) ana grupları ile alt gruplarına ayırmış ve yaşlara göre kategorize etmiştir. Yeni doğanlarda polifazik, çocuklarda yarı-monofazik, erişkinde monofazik, yaşlılarda yine yarı-monofazik olarak belirlenmiştir (Stampi, 1992).

Gece boyunca uykusu aşamalarını etkileyen en güçlü ve en tutarlı faktör yaşıdır. Daha önce açıklanan modellerden, uykudaki en belirgin yaşa bağlı farklılık, yeni doğan bebeklerde görülür. Yaşamın ilk yılında uyanıklıktan uykuya geçiş genellikle REM uykusuyla gerçekleşir. NREM-REM uykusunun döngüsel değişimi yeni doğanda 50-60 dakikalık bir süredir ve bu süre erişkinlerdeki 90 dakikaya karşılık gelir. Yavaş dalga uykusu küçük çocuklarda en yüksek seviyededir ve yaşla birlikte belirgin olarak azalır. Yavaş dalga uykusundaki nicel değişiklikler en iyi ergenlik döneminde görülebilir. Ergenliğin ortalarına gelindiğinde, gençler artık ergenlikte görülen ilk REM uykularını atlamayı bırakırlar. Altmış yaşlara gelindiğinde özellikle erkeklerde yavaş dalga uykusu çok belirgin olarak azalır, onun yerine daha yüzeysel uykuya sahip olurlar (Mauro ve ark., 2004).

Uyku sirkadiyen ve homeostatik süreçlerle kontrol edilir. Sirkadiyen ritim uykunun zamanlamasını, homeostatik süreç ise uykunun süresini belirler. Uykusu yoksunluğu insanlarda hangi yaşta olduğu, cinsiyeti, uykusu ile ilgili öğrenilmiş davranışları ve hatta ailelerinden aldıkları genetik mirasa göre değişen bir kavramdır. Bir kişinin uykusu kaybına nasıl yanıt vereceği, önceki uykusu miktarına ve dağılımına bağlıdır. Uykusu yoksunluğu süresince performans, sirkadiyen ritimle düzenlenir. Uykusu sonrasında uyarılma yaşla birlikte belirgin şekilde artar. Bireylerin farkında olduğu bu uyarılmalar yanında, büyük çoğunluğunda farkında olunmayan uyarılmalar da mevcuttur (Cirelli ve ark., 2008).

İnsanda uykunun gelişim evrelerini gözden geçirirken EEG'ye yansıyan önemli bir bulgu uykusu içcikleridir. Zamanında doğmuş yenidoğanda beyin olgunlaşmasıyla birlikte ilk üç ayda hızlı içcik gelişimi gözlemlenir. Dördüncü ayda ivme kazanan bu gelişim beş yaşlarında gelişimini tamamlar. Bu da beyin olgunlaşmasıyla paralellik gösterdiğini düşündürmektedir (Mirmiran ve ark., 2003).

İçcik yoğunluğu yaşa bağımlıdır. İnsan yaşamının ilk aylarında başlar, yaşam boyu sürer, ancak zaman içinde etkinliğini kaybeder. Deneyel olarak oluşturulan uykusu bozukluklarında azalır, hipersomnolansta artış gösterir (Principe ve ark., 1982; Bové ve ark., 1994).

Yaşlara Göre Sirkadiyen Ritimler

İnsanlarda yaşla birlikte vücut ısı ve bazı hormonların azalmasıyla orantılı olarak uykusu-uykusuzluk ritminin değiştiği gözlenmiştir. Yaşlı denekler ve genç deneklerin uykuları incelendiğinde uyanma süresinin her iki grupta da aynı olduğu ama yaşlıların gece boyunca daha sık uyanıkları gözlenmiştir. Bu bulgular, yaşlı kişilerde sirkadiyen fazdan bağımsız azalmış bir homeostazın göstergesi olarak yorumlanmıştır. Yaşlılardaki faz kayması SCN içindeki ritmik fonksiyon kaybını yansıtır olabilir (Cirelli ve ark., 2008).

Derin uykusu değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalarda yavaş dalga aktivitesinin sıklığı ve amplitüdü ile uykusu ihtiyacının

belirlenmesinin ve uykusu homeostazının değerlendirilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Diğer canlılarda olduğu gibi, eğer uykudan önceki uyanıklık süresi artarsa, derin uykusu süresi önce artar, uyum sürecinde ise azalarak kişinin normal uykusuna erişir (Daan ve ark., 2008; Aeschbach ve ark., 2008).

Yaşının başında uykunun ortak atası olabileceğinden bahsedilmiştir ama evrimsel süreç içinde de çok farklı adaptasyonlarla günümüze geldiği ve muhtemel gelecekte de farklı adaptasyonlarla sürecin devam edebileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Aeschbach D, Cutler AJ, Ronda JM. A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *J Neurosci.* 2008;28:2766-2772.
- Allada R, Siegel JM. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Curr Biol.* 2008;18(15): R670-R679.
- Bergmann BM, Winter JB, Rosenberg RS, Rechtschaffen A. NREM sleep with low-voltage EEG in the rat. *Sleep.* 1987;10:1-11.
- Bliwise DL. Normal aging. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 3rd ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: WB Saunders, 2000;26-42.
- Bové A, Culebras A, Moore JT, Westlake RE. Relationship between sleep spindles and hypersomnia. *Sleep.* 1994;17:449-455.
- Brown ER, Piscopo S, De Stefano R, Giuditta A. Brain and behavioural evidence for rest-activity cycles in *Octopus vulgaris*. *Behav Brain Res.* 2006;172:355-359.
- Cirelli C, Bushey D, Hill S, Huber R, Kreber R, Ganetzky B, Tononi G. Reduced sleep in *Drosophila* Shaker mutants. *Nature.* 2005;434:1087-1092.
- Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? *PLoS Biol.* 2008;6:e216.
- Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol.* 1984;246:161-183.
- Di Cristina M, Marocco D, Galizi R, Proietti C, Spaccapelo R, Crisanti A. Temporal and spatial distribution of *Toxoplasma gondii* differentiation into bradyzoites and tissue cyst formation in vivo. *Infect Immun.* 2008;76:3491-3501.
- Franken P, Chollet D, Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *J Neurosci.* 2001;21:2610-2621.
- Huber R, Hill SL, Holladay C, Biesiadecki M, Tononi G, Cirelli C. Sleep homeostasis in *Drosophila melanogaster*. *Sleep.* 2004;27:628-639.
- Huber R, Deboer T, Tobler I. Effects of sleep deprivation on sleep and sleep EEG in three mouse strains: empirical data and simulations. *Brain Res.* 2000;857:8-19.
- Joiner WJ. Unraveling the evolutionary determinants of sleep. *Curr Biol.* 2016;26(20):R1073-R1087.
- Keene AC, Duboue ER. The origins and evolution of sleep. *Journal of Experimental Biology.* 2018;221:1-14.
- Krohmer RW, Bieganski GJ, Balekaitis DD, Harada N, Balthazart J. Distribution of aromatase immunoreactivity in the forebrain of red-sided garter snakes at the beginning of the winter dormancy. *J Chem Neuroanat.* 2002;23:59-71.
- Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep Medicine.* 15th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011.
- Lendrem D. Sleeping and vigilance in birds: II. An experimental study of the Barbary dove (*Streptopelia risoria*). *Anim Behav.* 1984;32:243-248.
- Lyamin OI, Mukhametov LM, Siegel JM. Relationship between sleep and eye state in cetaceans and pinnipeds. *Arch Ital Biol.* 2004;142:557-568.
- McGinty D, Szymusiak R. Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci.* 1990;13:480-487.
- Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev.* 2003;7:321-334.

- Nofzinger EA, Nissen C, Germain A, et al. Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2006;2:316-322.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273.
- Principe JC, Smith JR. Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*. 1982;5:73-84.
- Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport*. 2002;13:1387-1390.
- Rattenborg NC, Amlaner CJ, Lima SL. Unilateral eye closure and inter-hemispheric EEG asymmetry during sleep in the pigeon (*Columba livia*). *Brain Behav Evol*. 2001;58:323-332.
- Rattenborg NC, Mandt BH, Obermeyer WH, et al. Migratory sleeplessness in the white-crowned sparrow (*Zonotrichia leucophrys gambelii*). *PLoS Biol*. 2004;2:E212.
- Rattenborg NC, Voirin B, Vyssotski AL, et al. Sleeping outside the box: electroencephalographic measures of sleep in sloths inhabiting a rainforest. *Biol Lett*. 2008;4:402-405.
- Roth TC, Lesku JA, Amlaner CJ, Lima SL. A phylogenetic analysis of the correlates of sleep in birds. *J Sleep Res*. 2006;15(4):395-402.
- Schwimmer H, Mursu N, Haim A. Effects of light and melatonin treatment on body temperature and melatonin secretion daily rhythms in a diurnal rodent, the fat sand rat. *Chronobiol Int*. 2010;27(7):1401-1419.
- Shen-Miller J, Schopf JW, Harbottle G, et al. Long-living lotus: germination and soil γ -irradiation of centuries-old fruits, and cultivation, growth, and phenotypic abnormalities of offspring. *Am J Bot*. 2002;89:236-247.
- Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*. 2005;27437(7063):1264-1271.
- Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends in Neurosci*. 2008;31:208-213.
- Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:747-753.
- Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav Brain Sci*. 2000;23:843-850.
- Stampi C. Editor; Why we nap. *Evolution Chronobiology and functions of polyphasic and ultrashort sleep*. 1st ed. Boston, 1992.
- Stephenson R, Caron AM, Famina S. Behavioral sleep-wake homeostasis and EEG delta power are decoupled by chronic sleep restriction in the rat. *Sleep*. 2015;38(5):685-697.
- Takahashi Y, Ebihara S, Nakamura Y, Takahashi K. A model of human sleep-related growth hormone secretion in dogs: effects of 3, 6, and 12 hours of forced wakefulness on plasma growth hormone, cortisol, and sleep stages. *Endocrinology*. 1981;109:262-272.
- Trachsel L, Edgar DM, Seidel WF, Heller HC, Dement WC. Sleep homeostasis in suprachiasmatic nuclei-lesioned rats: effects of sleep deprivation and triazolam administration. *Brain Res*. 1992;589:253-261.
- Tobler I, Borbély AA. Effect of rest deprivation on motor activity of fish. *J Comp Physiol*. 1985;157:817-822.
- Tobler I, Deboer T, Fischer M. Sleep and sleep regulation in normal and prion protein-deficient mice. *J Neurosci*. 1997;17:1869-1879.
- Tobler I, Scherschlicht R. Sleep and EEG slow-wave activity in the domestic cat: effect of sleep deprivation. *Behav Brain Res*. 1990;37:109-118.
- Tobler I, Stalder J. Rest in the scorpion-a sleep-like state? *Journal of Comparative Physiology*. 1988;163:227-235.
- Warren WC, Hillier LW, Marshall-Graves JA, et al. Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution. *Nature*. 2008;453:175-183.
- Vyazovskiy VV, Kopp C, Wigger E, Jones MEE, Simpson ER, Tobleret I. Sleep and rest regulation in young and old oestrogen-deficient female mice. *J Neuroendocrinol*. 2006;18:567-576.
- van Oort BE, Tyler NJ, Gerkema MP, Folkow L, Stokkanet KA. Where clocks are redundant: weak circadian mechanisms in reindeer living under polar photic conditions. *Naturwissenschaften*. 2007;94(3):183-194.
- Zhdanova IV, Wang SY, Leclair OU, Danilova NP. Melatonin promotes sleep-like state in zebrafish. *Brain Res*. 2001;903:263-268.



Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler

Uzm. Dr. Muhsine Beyza Arslan, Prof. Dr. Kadriye Ağan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

SOLUNUM SİSTEMİ

Uyanıklık ve Uykuda Solunumun Kontrolü

Solunum sisteminin birincil görevi, değişken fizyolojik koşullarda, parsiyel arteriyel karbondioksit (CO_2) ve oksijen (O_2) basınçları ile pH seviyelerinin sürekli homeostazını sağlamaktır. Solunumun kontrolü bulbastadır; medüller ventilasyon merkezi, dorsal respiratuar grup (DRG) ve ventral respiratuar grup (VRG) nöronlarından oluşur. DRG nöronları inspirasyonun başlamasından, solunumun hız, düzen ve ritminden sorumlu iken, VRG zorlu ekspirasyonun gerektiği koşullarda aktifleşir ve hem inspiratuar hem de

ekspiratuar nöronları içerir. Bu merkezler diyafram, interkostal kaslar ve abdomen kaslarının inervasyonunu sağlayan spinal kord ön boynuzlarına uzanırlar. Ponsta yer alan pnömotaksik ve apnöstik merkezler, respiratuar paternlerin düzenlenmesinde görev yaparlar ve bulbastaki solunum merkezi üzerinde de etkilidirler. Pnömotaksik merkez rostral ponsta yer alır ve esas olarak inspirasyon süresini etkilediği düşünülmektedir. Apnöstik merkez ise alt ponsta yer alır ve inspiratuar eforun sonlandırılmasında fonksiyon gösterir (Mitchell ve ark., 1975; Benarroch, 2007) (Tablo 1).

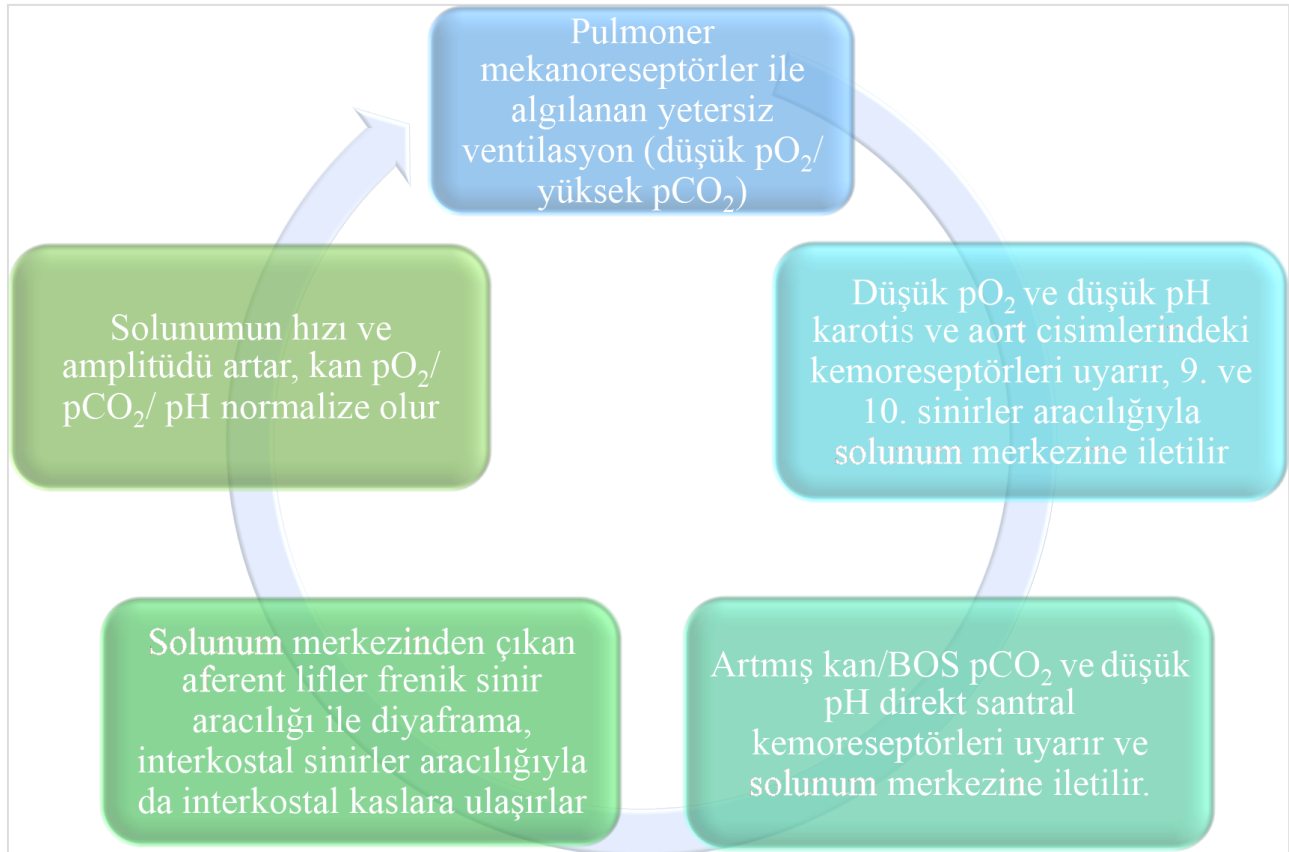
Tablo 1. Solunumun kontrolü (Malik ve ark., 2012).

Kontrol Bölgesi	Lokalizasyon	Aferentler	Etkiler
Dorsal respiratuar grup (DRG)	Dorsomedial medulla	Üst hava yolları, intraarteriyel kemoreseptörler ve akciğer aferentleri 5., 7. ve 9. kranial sinirler aracılığıyla	İnspirasyonun frekansı
Ventral respiratuar grup (VRG)	Ventrolateral medulla	Egzersiz veya artmış hava yolu direnci sırasında zorlu ekspirasyon ihtiyacına yanıt olarak	Frenik, interkostal ve abdominal kasların inervasyonu ile zorlu ekspirasyon
Pnömotaksik merkez	Rostral pons	Respiratuar paternler, hipoksi, hiperkapni, ventilasyon miktarı	İnspirasyon süresi
Apnöstik merkez	Alt pons	Pnömotaksik merkez ve vagal uyarı	İnspiratuar eforun sonlandırılmasını sağlamak
Santral kemoreseptörler	Ventrolateral medulla	Hücre dışı sıvı $[H^+]$ konsantrasyonu	Beyin hücre dışı sıvı $[H^+]$ konsantrasyonunda değişiklik
Periferik kemoreseptörler	Karotis ve aort cisimleri	9. sinir aracılığıyla medullaya uyarı gönderir	Esas pO_2 , ayrıca pCO_2 ve pH üzerine etki
Pulmoner mekanoreseptörler	1. Bronşial C-lifleri		1. Havalanma miktarının düzenlenmesi
	2. Jukstakapiller J-reseptörleri		2. Pulmoner vasküler konjesyonda dispnenin kontrolü
	3. Proksimal hava yolları düz kaslarındaki reseptörler		3. Pulmoner enflamasyona yanıtta bronkomotor tonusun düzenlenmesi

pO_2 : parsiyel arteriyel oksijen basıncı, pCO_2 : parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı.

Solunum hızı ve ritmi, periferik kemoreseptörler (esas olarak hipoksiye, ek olarak hiperkapni ve kan pH'sındaki değişikliklere de duyarlı karotis ve aort cisimleri), bulbastaki merkezi kemoreseptörler (hiperkapni ve artmış kan pH'sına duyarlı) ve pulmoner mekanoreseptörler (akciğerlerin gerilmesine duyarlı) ile düzenlenir (Malik ve ark., 2012; Chokroverty ve ark., 2017) (Şekil 1). Solunum sistemi, istemli kontrolden bağımsız olarak metabolik ve otonom kontrol altındadır. Ancak konuşma, şarkı söyleme, gülme, nefes

tutma gibi faaliyetlerde geçici olarak, solunum serebral korteks tarafından istemli olarak kontrol edilebilir. Uyanıklıkta, retiküler aktive edici sistem ve korteksin etkisi ile solunumun istemli kontrolüne sınırlı miktarda izin verilirken, uykuda bu istemli kontrol kaybolur ve solunum tamamen metabolik sistem tarafından kontrol edilir. Bu durum, uykuda meydana gelen solunum değişikliklerini açıklar (Phillipson, 1978; Malik ve ark., 2012).



Şekil 1. Solunumun kimyasal kontrolü (geri bildirim [feedback] mekanizması) (Malik ve ark., 2012).

pO_2 : parsiyel arteriyel oksijen basıncı, pCO_2 : parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, BOS: beyin omurilik sıvısı.

Inspirasyondan sorumlu ana kas diyaframdır (frenik sinir, servikal [cervical, C] C3, C4 ve C5 kök, ön boynuz inervasyonlu) ve eksternal interkostal kaslar (torasik motor kökler/sinirler inervasyonlu) ile desteklenir. Ekspirasyon ise genellikle akciğerlerin esnekliğinden (elastisite) kaynaklanan pasif bir süreçtir. Dispne/ortopne gibi durumlarda hem inspirasyon hem de ekspirasyon sırasında aksesuar kaslar aktif hale geçebilir (Chokroverty ve ark., 2017) (Tablo2).

Tablo 2. Solunum kasları (Chokroverty ve ark., 2017).

Inspiratuar kaslar	Diyafram, Eksternal interkostal
Aksesuar inspiratuar kaslar	Sternokleidomastoid, Skalen kaslar (anterior, medius, posterior), Pectoralis majör/minör, Serratus anterior/posterior superior, Latissimus dorsi, Trapez
Ekspiratuar kaslar	İnternal interkostal, Rektus abdominis, İnternal/eksternal oblik, Transversus abdominis

Uykuda Solunum Değişiklikleri

Uyku, solunumun kontrolünü düzenleyen çeşitli süreçlerde önemli değişikliklerin meydana geldiği dinamik fizyolojik bir süreçtir. Solunumun düzenlenmesi, uyku ve uyanıklık arasında önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusunda, REM olmayan (non-REM, NREM) uykusuna kıyasla fizyolojik değişiklikler daha belirgindir. Dakika ventilasyonunda (bir dakikada solunum yollarına giren yeni hava miktarı), uyanıklığa kıyasla NREM uykusunda yaklaşık 1,6 L/dk, REM uykusunda 0,5-1,5 L/dk olacak şekilde ilerleyici bir düşüş var-

dır (en büyük azalma fazik REM uykusu döneminde). REM uykusunda, özellikle fazik REM uykusu sırasında, solunumun düzensiz hale gelmesine rağmen solunum hızı azalmaz, bu nedenle dakika ventilasyonundaki düşüşün ana nedeni tidal hacimdeki düşüştür (Robin ve ark., 1958). Tidal hacimdeki bu düşüş REM uykusunda NREM uykusuna göre daha belirgindir. Bu durumun en önemli nedenleri REM uykusunda, diyafram dışı tüm solunum kaslarında gözlenen hipotoniye bağlı hipoventilasyon gelişmesi ve kimyasal duyarlılığın azalmasıdır. Uykuda alveolar ventilasyondaki bu düşüş, pCO_2 'de 2-8 mmHg artışa, pO_2 'de 3-10 mmHg düşüşe ve arteriyel oksijen saturasyonunda (SAO_2) %2'den daha az bir azalmaya neden olur (Horner, 2007).

Özellikle üst solunum yolundaki uyku ile ilgili değişiklikler uyku ile ilişkili solunum bozukluğu patogeneğinde önemli bir rol oynar. Uyanıklıkta, inspirasyon başlangıcında, negatif intratorasik basınç nedeniyle üst hava yolu inspiratuar dilatör kasların aktivitesi refleks olarak artar; bu durum üst solunum yolu daralmasına karşı koruma sağlayan koruyucu bir mekanizmadır. Uykuda, bu refleks yanıtın duyarlılığı azalır ve bu durum üst hava yolunu kollapse yatkın hale getirir. Bu yatkınlık, alkol ve benzodiazepinler dâhil olmak üzere kas tonusunu azaltan bazı ajanlarla, yaşlanmayla ve özellikle sırt üstü pozisyonda artar (Pontoppidan ve ark., 1960). NREM uykusu sırasında uyanıklıkla karşılaştırıldığında artmış interkostal kas aktivitesine bağlı göğüs duvarının solunuma katkısı artmışken, sırt üstü pozisyonda, göğüs duvarının genişlemesi, artan abdominal gerilme etkisini aşamaz ve böylece fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Ayrıca REM uykusu ile ilişkili atonide ise azalmış interkostal kas tonusuna ikincil inspirasyon sırasında göğsün paradoksal kollapse meydana gelebilir. Bu nedenle, REM uykusu, hem solunumla ilişkili mekanik kapasitelerin azalması

hem de hiperkapni ve hipoksiye duyarlılığının azalması nedeniyle görece hipoventilasyon ile ilişkilidir.

Ventilasyonun uyku sırasındaki düzenlenmesi ile ilgili cinsiyetler arasında önemli bir fark gösterilmemiştir. Ancak NREM ve REM uykusundaki oksijen desatürasyon atakları muhtemelen daha yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilerek erkeklerde daha yaygın olarak bildirilmiştir (Krieger ve ark., 1990). Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) patogenezinde dil kaslarının, özellikle de dili dışarı çıkaran genioglossus ve geniogyoid kasların rolü giderek daha fazla tanınmaktadır. Elektromiyografi (EMG) kayıtları, genioglossal kas aktivitesinin NREM uykusu sırasında hafifçe azaldığını, ancak REM uykusu sırasında belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (Sauerland ve ark., 1976). Bunun sonucunda dilin kısmen veya tamamen arka farengeal duvara geriye doğru yer değiştirmesi hava akışını kısıtlar ve OUAS'a katkıda bulunur. OUAS için dil tutma cihazları ve hipoglossal sinir uyarımı dâhil olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri bu süreci hedef almaktadır (Dort ve ark., 2008; Mwenge ve ark., 2016). Üst hava yolu daralması ve fazla kilo, solunum sistemi üzerindeki mekanik yükü ve solunum çalışmasını artırabilir.

KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Uyku sırasında gelişen kardiyovasküler sisteme ait değişikliklerden otonom sinir sistemi sorumludur (Chokroverty ve ark., 2017).

Kalp Atım Hızı

NREM uykusu sırasında parasempatik aktivite artışı ve baroreseptör reflekslerinin duyarlılığının artması sonucu kalp atım hızı %5-8 azalır. En düşük değerler NREM-3 (N3) uyku evresinde kaydedilir (Khatrı ve ark., 1967; Silvani ve ark., 2005). REM uykusunun başlangıcından itibaren belirgin bir sinüs depresyonu olur. Yaklaşık 2,5 sn'den kısa süreli muhtemel sinüs duraksamaları ile bradikardi gözlemlenebilir. Bu bradikardi derin NREM uykusunda 55-60/dk civarında olup, erkeklerin %24'ü, kadınların %8'inde kalp atım hızının 40/dk'nın altında seyredebildiği bildirilmiştir (Dauvilliers, 2003). Ayrıca, birinci derece atriyoventriküler (AV) blok ve nadiren de olsa ikinci derece AV blok da görülebilir. Sinüs ve nodal aktivitelere bu baskılanmalar, parasempatik sistemin aktivasyonu ve özellikle derin NREM uykusunda görülen bradikardilerden de sorumlu olan sempatik tonusun azalması ile ilişkilidir. REM uykusu sırasında kalp atım hızı değişkendir. Tonik etki ile sakin uyanıklığa benzer şekilde, derin NREM uykusundan daha belirgin olabilen bradikardi gözlenir (Guazzi ve ark., 1965; Somers ve ark., 1993). Fazık REM uykusunda ise ponto-genikulo-okspital aktivite ve hızlı göz hareketleri ile birlikte kalp hızında sık ve ani artışlar izlenir. Ortalama kalp hızı REM uykusunda NREM uykusundan daha yüksektir (Mancia ve ark., 1971). Fazık REM uykusundaki kalp hızı değişkenliğinde, sempatik ve parasempatik sistemlerin merkezi kontrolünün baskılanmış olması etkilidir. Sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda, uyku yoksunluğu sırasında, gece kalp hızındaki azalmanın devam etmesine rağmen, kan basıncı düşüşünün kaybolduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, kalp hızı kontrolünün büyük ölçüde endojen sirkadiyen saatten etkilendiğini, ancak kan basıncı kontrolünün belki de sirkadiyen ritimden bağımsız olarak uyku-uyanıklık döngüsüne daha fazla bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Kerkhof ve ark., 1998).

Arteriyel Basınç

İnsanlarda sistemik arter basıncı (diyastolik/sistolik/ortalama arteriyel basınçlar) NREM uykusu sırasında, özellikle derin NREM uykusunda uyanıklığa kıyasla %10-20 oranında azalır (Tablo 3). Bu durum, parasempatik sistemin baskınlığı altında, baroreseptör reflekslerinin duyarlılığının artması sonucu gelişen periferik damar vazodilatasyon ve bradikardi ile ilişkilendirilmiştir (Ahnve ve ark.,

1981; Silvani ve ark., 2005). NREM uykusunda, uyanıklığa kıyasla kardiyovasküler kararlılık söz konusudur. REM uykusunda ise NREM uykusunun aksine, hızlı göz hareketleri ile eş zamanlı fazık aktivite sırasında basınç yükselmeleri ile arteriyel basınçta değişiklikler gözlenir. REM uykusundaki ortalama arter basıncı, sakin uyanıklıktan farklı görünmemektedir (Tablo 3). İnsanda ortalama arter basıncı REM uykusunda NREM uykusundan yaklaşık %5 daha yüksektir. Uyanma sırasında, uyanmadan önceki uyku evresi ne olursa olsun, arter basıncı hızla artar (Coccagna ve ark., 1971; Littler, 1979). Kan basıncındaki uyku-uyanıklık döngüsü sırasındaki bu sirkadiyen değişim çukurlaşma (dipping) olarak adlandırılır. Gece-uyanıklık sistolik kan basıncı (SKB) oranının 0,8-0,9 arasında olacak şekilde sistolik kan basıncının gece düşmesi fizyolojiktir ve bu kişilere çukurlaşan (dipper) adı verilir (Staessen ve ark., 1992; Larochelle, 2002). Bu fizyolojik değişimde, cinsiyet ve yaşa bağlı bazı etkilenmeler bildirilmiştir (Verdecchia ve ark., 1994). Gece-uyanıklık SKB oranı 0,9-1 arasında olanlar çukurlaşmayan (non-dippers), oranın 0,8'den az olduğu kişiler ise aşırı çukurlaşan (extreme-dipper) olarak adlandırılırlar. Gece-uyanıklık SKB oranı 1'den büyük olan kişiler ise ters çukurlaşan (reverse dipper) olarak adlandırılır ve bu kişilerin kan basıncı uyku sırasında gerçekten yükselir. Çukurlaşmayan, aşırı çukurlaşan ve ters çukurlaşan gruplar, kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar açısından daha yüksek risk altındadır (Cohen ve ark., 1997; Brotman ve ark., 2008). Antihipertansif tedavi kullanımı olan veya olmayan, uyku sırasında kan basıncında ciddi derecede (>20) düşüşü olan aşırı çukurlaşan olarak adlandırılan kişiler, yaşlılık veya koroner arter hastalığı gibi yatkınlık oluşturan durumların varlığında, hedef organ iskemisi açısından riskli olmaktadır (Pierdomenico ve ark., 1998; Kario ve ark., 2000).

Otonom sinir sisteminin etkilendiği nöropatilerde, periferik arterlerin damar çaplarının düzenlenmesinin (vazoregülasyon) bozulması nedeniyle uyku sırasında arteriyel basınçta hiçbir düşüş gözlenmediği bildirilmiştir (Dauvilliers, 2003).

Pulmoner arter basıncı uyku sırasında hafifçe yükselir. Uyanıklık sırasında ortalama değer 180/80 mmHg iken uyku sırasında 230/120 mmHg'dir (Chokroverty ve ark., 2017) (Tablo 3).

Kardiyak Debi

Kalp debisi uyku sırasında kademeli olarak düşer ve en büyük düşüş son uyku döngüsü sırasında, özellikle sabahın erken saatlerinde son REM uyku evresi sırasında meydana gelir (Coccagna ve ark., 1971). NREM ve tonik REM uykusu sırasında arteriyel basınçtaki ana değişiklikler, sempatik tonustaki azalmaya bağlı olarak genel periferik vasküler direnç azalması ile açıklanmaktadır (Bristow ve ark., 1969). Tersine, fazık REM uykusunda gözlenen arteriyel basınç artışları, iskelet kaslarında periferik vasküler direncin geçici olarak artması ile açıklanır, bu da omurilik kaynaklı sempatik aktivite uyarımı ile ilişkilidir (Silvani ve ark., 2005). Sonuç olarak, periferik vasküler direnç (peripheral vascular resistance, PVR) genellikle NREM uykusu sırasında değişmeden kalır, ancak REM uykusu sırasında önemli ölçüde düşer (Watson, 1962) (Tablo 3). Farklı uyku ve uyanıklık durumlarında, arteriyel basıncın düzenlenmesinde santral mekanizmalar baskın rol üstlenirken, özellikle REM uykusunda, santral sistemlerin dolaşım homeostazı kontrolü baskınır; düzenleme, kemoreseptörler ve daha az ölçüde baroreseptörler aracılığıyla sadece sinoaortik reflekslerin kontrolünde sağlanır (Guazzi ve ark., 1965).

Kardiyovasküler Fonksiyonların Ritmi

Hayvan modellerinde, kalp hızının ritminin, uyku-uyanıklık döngüsü boyunca gelişen otonom düzenlemede değişimle ve hipokampal tetra ritmi gibi ultradiyen ritimlerle düzenlendiği gösterilmiştir. Bu değişkenlik insanlarda da gösterilmiştir (Pedemonte ve ark., 2003; Pedemonte ve ark., 2005).

Serebral Kan Akımı ve Metabolizma

Serebral kan akımı ve metabolik hızın NREM uykusunda, REM uykusuna göre daha düşük, gecenin sonunda gecenin başlangıcına göre daha düşük ve uyku sonrası uyanıklık döneminde uyku öncesi uyanıklık dönemine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Tablo 3). Fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri, uyanıklık, NREM uykusu ve REM uykusu sırasında beyinde aktivasyon alanları ve bu bölgelerin aktivasyon seviyelerinde önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. NREM uykusu sırasında, serebral kan akımında global bir azalma mevcut olup, dorsal pons, mezensefalon, talamus, bazal ganglionlar, bazal ön beyin, ön hipotalamus, prefrontal korteks, ön singulat korteks ve prekuneus gibi alanlarda bölgesel azalmalar bildirilmiştir (Maquet ve ark., 1990; Xi ve ark., 2004; Chokroverty ve ark., 2017). Ayrıca beyin sapı, serebellum, ventral prefrontal korteks, arka singulat korteks/prekune-

us ve parahipokampus gibi özgün alanlarda yavaş dalga uykusu sırasında bölgesel aktivitede artış gösterilmiş olup, bu bulgular, NREM uykusu sırasında beyin, bellek işlevlerinde önemli etkilerinin olduğunu göstermektedir (Maquet, 2010). Buna karşılık, REM uykusu global olarak daha aktiftir, bu durumdan pontin tegmentum, talamus, amigdala, ön singulat korteks, hipokampus, temporal ve oksipital bölgeler, bazal ön beyin, serebellum ve kaudat çekirdek alanlarındaki artmış kan akımı ve metabolizma hızı ile dorsolateral prefrontal korteks, arka singulat girus, prekuneus ve alt parietal korteks alanlarındaki bölgesel aktivasyon kaybı sorumludur (Desseilles ve ark., 2011). Pontin tegmentum, talamik çekirdekler ve bazal ön beyin REM uykusuyla ilişkili aktivasyonu, bu bölgelerdeki REM uykusu oluşturma mekanizmalarını destekler (Maquet ve ark., 2003).

Tablo 3. Uykuda kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik değişiklikler (Chokroverty ve ark., 2017).

Fizyolojik özellikler	NREM uykusu	REM uykusu
Kalp atım hızı	Azalır	Değişken
Kardiyak debi	Azalır	Daha belirgin azalır
Sistemik arteriyel basınç		
Çukurlaşan (fizyolojik)	Azalır	Değişken
Aşırı çukurlaşan	Daha belirgin azalır	Değişken
Çukurlaşmayan	Azalır/Değişmez	Değişken
Ters çukurlaşan	Artar	Değişken
Pulmoner arteriyel kan basıncı	Artar	Artar
Periferik vasküler direnç	Değişmez/Azalır	Azalır
Serebral kan akımı	Azalır	Artar

ENDOKRİN SİSTEM

Endokrin sistem, hormonların dolaşıma salgılanmasını sağlayan özelleşmiş organ veya bezlerden oluşur. Hormonların metabolizma ve homeostaz üzerinde düzenleyici etkileri mevcuttur. Benzer şekilde uyku da insan homeostazında önemli bir role sahiptir. Uyku ve endokrin sistem birbiriyle yakından ilişkilidir ve uykudan etkilenen birçok hormon vardır. Uyku bozukluklarının hormonal fonksiyonlar üzerinde, endokrin fonksiyon bozukluklarının da uyku üzerinde önemli ölçüde etkileri olabilir (Morgan ve ark., 2015). Birçok endokrin bezin karakteristik hormon salınım paterni 1-2 saatte bir epizodik/pulsatil salınım şeklinde ultradiyen ritim gösterir. Bazı hormonların salınımı hipotalamustaki suprachiasmatic çekirdek (suprachiasmatic nucleus, SCN) kontrolü altında sirkadiyen ritim gösterirken, bazı hormonların salınımı ise direkt uyku-uyanıklık durumu ile ilişkilidir. Adrenokortikotropik hormon (adrenocorticotrophic hormone, ACTH), kortizol, tiroit uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH) ve melatoninin salınımları sirkadiyen ritimle belirlenirken, büyüme hormonu (growth hormone, GH), prolaktin (PRL), ve reninin salınımı ise uyku-uyanıklık durumu ile ilişkilidir. Uyku, özellikle yavaş dalga uykusu (YDU), artmış GH, büyüme hormonu salıcı hormon (growth hormone-releasing hormone, GHRH) ve ghrelin seviyeleri ile ilişkilidir. Gecenin ilk yarısı boyunca, plazma GH seviyesi yüksek, kortizol seviyesi düşüken, gecenin ilerleyen saatlerinde GH seviyesi azalır kortizol seviyesi yükselir; bu da hipotalamik-pitüiter-adrenokortikal aksla hipotalamik-pitüiter-somatostatin sistem arasında olan karşılıklı bir etkileşimi düşündürmektedir (Chokroverty ve ark., 2017).

Hipotalamik-pitüiter-adrenokortikal aks esas olarak sirkadiyen ritim kontrolü altındadır ancak aynı zamanda uyku-uyanıklık durumunun da bu aks üzerinde etkisi vardır. Akşam geç saatlerde zaten düşük olan kortizol salınımı uykunun başlangıcı ile düşmeye devam eder. Düşük salınım en belirgin şekilde YDU sırasında gözlenir ve daha sonra gecenin ilerleyen saatlerinde kortizol salgılanması hızla yükselir, uyanmada en yüksek seviyeye ulaşır ve ardından gün boyunca azalır. Gündüz uykusunun kortizol salınımını önemli ölçüde engellememesi, kortizol salınımında sirkadiyen kontrolün birincil rol oynadığının kanıtıdır. Uyku yoksunluğunda bu ritim kaybolur (Van Cauter ve ark., 1991). Uyku yoksunluğu ve bölünmesinde, akşam kortizol konsantrasyonları ve sempatik sinir sistemi aktivitesi artar, bu da bozulmuş glikoz toleransı ve artmış kardiyovasküler riskle sonuçlanır (Spiegel ve ark., 1999). Melatonin, epifiz bezi tarafından sentezlenir ve doğrudan kana veya beyin-omurilik sıvısına salınır. Salınımı SCN ve karanlık-aydınlık döngüsü kontrolü altındadır. Salınımı sirkadiyen ritimle düzenlenir, akşam saatlerinde ışığın yokluğunda salınmaya başlar, 03:00 ile 05:00 arasında en yüksek değerlere ulaşır ve gün içinde giderek azalır. Plazma konsantrasyonunun en fazla olduğu dönem 1-3 yaş arası olup, ergenlik döneminde düşmeye başlar ve yaşlılarda önemli ölçüde azalır (Sack ve ark., 1986). Hipnotik ve kronobiyotik özellikleri nedeniyle melatonin, uykusuzluk ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının tedavisinde uygulama alanı bulmuştur. Akşamları uygulanan melatonin faz ilerletme etkisine sahiptir ve sabahları uygulandığında faz geciktirici etkiye sahiptir. Bu nedenle 'jet lag' bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu tedavilerinde kullanılmıştır. Melatoninin, SCN nöronlarının ateşleme

hızını azaltarak uykuyu teşvik ettiği varsayılmaktadır. Üretimi, parlak ışığa maruz kalındığında baskılanır (Morgan ve ark., 2015).

GH anabolik bir hormondur. Ön hipofiz bezinden salınması, hipotalamik GHRH tarafından uyarılır ve somatostatin tarafından engellenir. Hepatik insülin benzeri büyüme faktörü-1 aracılığıyla fonksiyonu düzenlenir. GH'nin salgılanması, büyük ölçüde uykudan etkilenir ve salınım miktarı YDU süresiyle yakından ilişkilidir (Honda ve ark., 1969). YDU, ön hipofiz bezinden GH'nin kendisinin salgılanmasına ek olarak, GHRH ve ghrelin gibi GH uyarıcı faktörlerin salınımını da artırır. Gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) hipotalamik GHRH nöronlarının uyarılmasının hem YDU'nun başlangıcında hem de en yüksek GH seviyelerinin sağlanmasında etkili olması ve YDU'yu destekleyen ajanların (örneğin, hidrokortikosteroidler) GH salınımını da arttırması, YDU ve GH salınımı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Obál, 2004). GH salınımı, YDU sırasında uykuya başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkar, uyanma ve uykuya bölünmeleri ile engellenir. OUAS ve narkolepsi gibi uykuyu bölen koşullar, uykuya bölünmesinin azalmasına neden olur. OUAS hastalarında sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisi uykuda GH salınımını arttırır (Clark ve ark., 1979). Yaşlı nüfusta uykuya bölünmesi ile GH salınımında azalma vardır, bu muhtemelen YDU'nun azalması ve yaşla birlikte uykuya bölünmesinin artmasıyla ilişkilidir (Morgan ve ark., 2015).

TSH salınımı, esas olarak sirkadiyen kontrol altındadır, ancak uykuya uyanıklık durumundan önemli ölçüde etkilenir. YDU, TSH salınımı üzerinde engelleyici bir etkiye sahiptir. TSH seviyeleri gündüzleri düşük ve sabittir; akşamın erken saatlerinde hızla artar, uykuya başlamadan kısa bir süre önce zirveye ulaşır ve bunu uykuya başladıkça giderek artan bir düşüş izler. Uykuya, TSH seviyelerinin daha da artmasını engeller, en belirgin olarak YDU sırasında olmak üzere, TSH salgılanması üzerinde inhibitör etkisi vardır. Ancak TSH, gündüz uykusu tarafından baskılanamaz. Bu durum, TSH'nin hem sirkadiyen ritim hem de uykuya homeostazi tarafından kontrol edildiğini gösterir (Lucke ve ark., 1977).

Prolaktin, ön hipofiz bezi tarafından sentezlenen bir hormondur, salınımı uykuya güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Bu uyarıcı etki en çok geceleri olmasına rağmen, günün hangi saatinde olursa olsun, uykudan kısa bir süre sonra PRL seviyesi yükselir. Gece uykusu sırasında, PRL seviyeleri uykunun ilk 60-90 dakikasında yükselmeye başlar, uykuya periyodunun ortalarında en yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu nedenle, PRL'nin salgılanması esas olarak uykuya bağlıdır. Her iki cinsiyetten yetişkinlerde, gece en yüksek değeri, ortalama gündüz düzeylerinden yaklaşık iki kat daha yüksektir (Copinschi ve ark., 2010). Artmış PRL salınımı ile yavaş dalga aktivitesi arasında yakın bir zamansal ilişki açıktır (Spiegel ve ark., 1995). Ancak bu ilişki GH ile görülen kadar belirgin değildir ve GH'nin aksine YDU süresindeki düşüşe rağmen PRL'nin normal salınım paterni yaşla birlikte azalmaz. Ek olarak, artan PRL salınımı ile YDU arasındaki yakın zamansal ilişki nedeniyle, PRL'nin REM uykusunu veya YDU'yu düzenlemede potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Sabah uyanmaları ve uykuya bölünmeleri ile uyanmalar, PRL salınımının hızlı inhibisyonu ile ilişkilidir (Copinschi ve ark., 2010).

Gonadotropin salıcı hormon (gonadotrophin releasing hormone, GnRH), hipotalamus tarafından üretilir ve gonadotropinlerin (luteinizan hormon [LH] ve folikül uyarıcı hormon [FSH]) salgılanması için ön hipofiz bezini uyarır. Erkeklerde, LH testosteron salgılanmasını ve FSH spermatogenezi uyarır. Kadınlarda FSH ve LH, adet döngüsü (menstrüel siklus) boyunca over ile ilişkili değişikliklerden sorumlu olan östrojen ve progesteronun salınımından sorumludurlar. Gonadotropik hormon salgılanmasında hem sirkadiyen ritmin hem de uykuya uyanıklık durumunun etkili olduğu görülmektedir. Günlük gonadotropin salınımı ve gonadal ste-

roid düzeyleri cinsiyete ve yaşam evresine göre değişir. Çocuklarda uykuya başlangıcında LH ve FSH düzeylerinde pulsatil bir artış vardır. Çocukluktan ergenliğe yaklaştıkça, ergenliğin bir göstergesi olarak noktürnal salınımların amplitüdü artar. Testosteron üretimi günlük olarak değişir, ancak üretimi doğrudan uykuya bağlıdır. Plazma testosteron seviyeleri, FSH ve LH'nin pulsatil salınımı ile ilişkili görünmemektedir. Genç erişkin erkeklerde, dolaşımdaki testosteron düzeylerinin diüurnal ritmi vardır, akşam geç saatlerde en düşük düzeydedir ve sabahın erken saatlerinde en yüksek düzeylere yol açan net bir gece artışı mevcuttur. En yüksek testosteron üretiminin meydana gelmesi için gündüz veya gece fark etmeksizin yaklaşık üç saatlik YDU gereklidir ve bundan sonra uykuya sürdürülürken testosteron seviyeleri sabit kalır. Uyandıktan sonra, testosteronun plazma konsantrasyonu uyanık kalma süresiyle orantılı olarak azalır (Axelsson ve ark., 2005). Uykuya bölünmesi deneylerinde, özellikle REM uykusu sağlanamazsa, testosterondaki gece artışının azaldığı bildirilmiştir (Luboshitzky ve ark., 1999). Testosteron düzeylerindeki uykuya bölünmesi ile ilişkili bu artış yaşla birlikte azalır (Evans ve ark., 1971).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sistemik kan basıncının düşmesi karşısında hemodinamik kararlılığın korunmasında önemli bir rol oynar. Jukstaglomerüler hücrelerin azalmış renal perfüzyonu algılaması sonucu salınan renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e ve sonra anjiyotensin II'ye dönüştürür. Anjiyotensin II de adrenal korteksin zona glomeruloza tabakasında aldosteron üretimini uyarır. Artan sodyum geri emilimi ve potasyum salınımı sonucu kan basıncı artar. NREM uykusunda azalan sempatik aktivitenin bir sonucu olarak plazma renin seviyeleri artarken, REM uykusu sırasında ise renin seviyelerinde önemli bir düşüş vardır (Charloux ve ark., 2002). Bu nedenle REM uykusu sırasında idrar akışında azalma ve idrar ozmolaritesinde artış meydana gelir. Uykuya bölünmesi, uykuya başladıkça meydana gelen aldosteron düzeylerindeki olağan yükselmeyi azaltır ve bu da sodyum atılımının artmasına neden olur. Ayrıca bazı çalışmalar uykuya bağlı değişikliklere ek olarak plazma renin ve aldosteron düzeylerinin, kendi sirkadiyen ritimlerinin de olduğunu bildirmektedir (Cugini ve ark., 2004; Naito ve ark., 2014).

Vücut ısısının en düşük 36-36,5°C ve en yüksek 37-37,5°C civarında olmak üzere düzenlenmesinde sirkadiyen bir ritim mevcuttur. Vücut ısısı gece boyunca düşer ve uykunun son saatlerine kadar en düşük seviyelere ulaşır. Bununla birlikte, uykuya bölünmesi kontrolünü düzenlerken (termoregülasyon), ısı kontrolü de uykuya düzenler. Nötr ısıdan (termonötralite) uzaklaşan durumlarda, uykunun kalitesi ve niceliği ısının düzenlenmesi sağlanana kadar tehlikeye atılır.

İMMÜN SİSTEM

Uyku ve immün sistem arasında iki yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Doğal olarak meydana gelen uykuya, bağışıklık sisteminde rol oynayan immün biyobelirteçlerin ifade edilmesini arttırabilirken, enflamatuar sinyaller de uykuya başlatabilir. Uykuya, sitokinler ve immün yanıtların birbiri ile bağlantılı olduğu, tarihte Aristoteles'in (M.Ö. 384-322) yorgunluk ve letarjinin sıklıkla insanların ateşli oldukları dönemde ortaya çıktığını belirttiği yazılarına kadar uzanır. Elie Metchnikoff 1800'lü yılların sonunda ve Kuniomi Ishimori ise 1909 yılında, enfeksiyon esnasında meydana gelen akut enflamatuar yanıtın oluşmasında rol alan humoral faktörlerin, aynı zamanda uykuya düzenlediklerini belirtmişlerdir (Ishimori, 1909). James Kruger ise 1970'lerin sonundan itibaren bu alanda önemli ilerlemeler kaydederek, "faktör S" (S, uykuya uyarmak [stimülasyon] anlamına gelmektedir) adını verdiği bir uykuya başlatıcı faktör izole etmiş ve ayrıca saflaştırılmış interleukin-1'in (IL-1) yavaş dalga uykusunu başlattığını önermiştir. Faktör S, hem bağışıklık sistemi hem de uykuya düzenleyici sistem üzerine etkileri olduğu düşünülen bir maddedir; ilk keşfedilen madde, bakteri hücre duvarı bileşeni olan

muramil peptittir (Krueger ve ark., 1978). Doğal olarak meydana gelen uyku, bağışıklık hücresi dağılımını ve enflamatuar sitokinlerin üretimini etkileyen fizyolojik sistemlerde değişikliğe yol açarak, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde dinamik bir rol oynar. Normal gece uykusu esnasında hem uyku hem de sirkadiyen salınım mekanizmaları enflamatuar aktiviteyi etkilerler (Irwin ve ark., 2017). Bu alandaki çalışma yöntemlerinden biri, normal uyku-uyanıklık döngüsü ile 24 saatlik uyanıklık durumunda sistemik ve hücrel enflamatuar biyobelirteçlerin karşılaştırılmasıdır (Lange ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada sistemik IL-6 seviyelerinin sirkadiyen bir salınımına (19:00 ve 05:00'da tepe yapmak üzere) sahip oldukları bildirilmiş ve gece uykusunun oluşumu için nokturnal IL-6 seviyelerinde artışın ve monositler tarafından uyarılan 'toll' benzeri reseptör-4 (Toll-like receptor-4, TLR-4) tarafından üretilen tümör nekroz faktörünün (TNF) gerekliliğinden bahsedilmiştir (Vgontzas ve ark., 1999). Gece uykusu, gece boyunca, güçlü bir şekilde çözünür IL-6 reseptörünün (soluble IL-6R, sIL-6R) konsantrasyonlarını artırır. sIL-6R ekspresyonu IL-6 transsinyalizasyonuna neden olarak normalde IL-6R ifade edemeyen yani IL-6'ya yanıt vermeyen nöronlar gibi hücreleri aktif hale geçirebilirler (Dimitrov ve ark., 2006).

Uykunun farklı evreleri enflamatuar sitokin aktivitesinde nokturnal değişimlere neden olur. Her ne kadar bazı veriler enflamatuar sitokinlerin gecenin erken zamanında tepe yaptığını önerse de IL-6 seviyesinin REM uykusu evresi esnasında YDU dönemine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Redwine ve ark., 2000). Ayrıca IL-6 ve sIL-6R seviyeleri gecenin ilerleyen saatlerinde REM uyku evresi yüzdesine paralel olarak artış gösterirler. Ayrıca REM uyku evresi miktarı TLR-4 ile uyarılan monositler tarafından üretilen IL-6'nın sabah seviyesi ile ilişkilidir (Dimitrov ve ark., 2006).

Uyku metabolik ihtiyacın düşük olduğu bir dönemdir. Buna göre, gecenin ikinci yarısında uyku ile ilişkili enflamatuar aktivitede artışlar akla yatkındır. Gece boyunca konak savunma yanıtının restorasyonu kişiye ertesi gün meydana gelebilecek olan enfeksiyon veya yaralanma gibi olası bir duruma hazırlar. Organizma veya hücrel seviyede akut bir tehdit algılandığında (viral maruziyet, hücrel stres) stres tarafından tetiklenen uykunun meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durum uyku süresini artırarak konak savunmasını güçlendirebilir. Ancak bu kavram şimdiye kadar sadece omurgasız canlılar üzerinde gözlemlenmiştir; insan ve hayvan modellerine dair net bir veri ise bulunmamaktadır (Hill ve ark., 2014). Santral sinir sistemi tarafından algılanan tehdit kronik hale geldiğinde uyku bozukluğu meydana gelir. Tarihsel olarak bu tehditler yırtıcı hayvanlar ve aynı türden düşmanlardır. Günümüzde ise bireyler öncelikle kişiler arası anlaşmazlık veya kayıplar gibi sosyal tehditlere maruz kalırlar. Bu tür tehditler enflamasyonu artırarak uyku sürekliliğinde bozulma ve uyku mimarisinde değişikliğe (REM uyku süresinde artış ve yavaş dalga uykusunda kayıp) neden olur (Slavich ve ark., 2014; Irwin, 2015). Uyku bozukluğunun kendisi de enflamatuar süreçlerde değişikliğe neden olur. Enflamatuar yanıtın gece yerine gündüz artış göstermesi, zamsal profilde kaymaya neden olur. Bir metaanalizde, gece uykusunda kısmi veya total kısıtlama veya kronik uyku kısıtlaması durumunda enflamatuar biyobelirteçlerde artış gösterilmediği belirtilmiştir (Irwin ve ark., 2016). Ancak kısmi gece uykusu yoksunluğunun, nükleer faktör- κ B (NF- κ B), aktivatör protein-1 (AP-1), sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (signal transducer and activator of transcription, STAT) ailesinin proteinleri gibi enflamatuar sinyalizasyon yollarını aktif hale geçirdiği gösterilmiştir. Bu ise proenflamatuar sitokinleri kodlayan mesajcı ribonükleik asitlerin (mRNA) seviyelerinde ve TLR-4 tarafından uyarılan monositlerin IL-6 üretiminde artışa neden olur (Irwin ve ark., 2015; Wright Jr ve ark., 2015). Ayrıca uyku yoksunluğu sonucunda farklı türlerde benzer olarak lateral hipotalamus, bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında ve kortekste NF- κ B aktivasyonu meydana gelir (Irwin

ve ark., 2008). Tüm bu sonuçlar ele alındığında akut uyku yoksunluğu veya kısa uyku süresi enflamatuar sinyalizasyon yollarını aktif hale geçirir. Ancak bu moleküler sinyalizasyonun translasyonu sonucundaki enflamatuar peptit miktarındaki artış, daha sonra veya daha kalıcı uyku yoksunluğu periyodu sonucunda ortaya çıkar.

IL-1, IL-6 ve TNF- α , hem uyku hem de immünolojik sitemde en güçlü rolü olan belirteçlerdir (Shearer ve ark., 2001). NREM uyku süresinin artışı ve REM uyku evresinin baskılanması, belirtilen sitokinlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan en tutarlı fizyolojik yanıttır. Ancak bu yanıt türler arası farklılıklar gösterebilir (Imeri ve ark., 2009). İnsan vücudu NREM uykusu esnasında ısı düzenlenmesi açısından en iyi donanıma sahipken, REM uykusu ve uyanıklık esnasında ise en zayıf donanıma sahiptir. Bu nedenle etkili febril ve immün yanıt için en uygun dönem NREM uyku dönemi sırasındadır. Yapılan çalışmalar enfeksiyon mevcudiyetinde IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın yüksek seviyelerde olduğunu ve bu durumun uyku süresinde uzama ve total uyku süresinde NREM uyku evresi lehine uygunsuz bir artış ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Uyku mimarisindeki bu değişim de ateş artışı ve hastalıklar veya enfeksiyonlar ile mücadele ile korelasyon gösterir (Perras ve ark., 2005).

KAYNAKLAR

- Ahnve S, Theorell T, Fröberg J, Halberg F. Circadian variations in cardiovascular parameters during sleep deprivation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1981;46(1):9-19.
- Axelsson J, Ingre M, Åkerstedt T, Holmbäck U. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4530-4535.
- Benarroch E. Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications. *Neurology.* 2007;68(24):2140-2143.
- Bristow J, Honour A, Pickering T, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res.* 1969;3(4):476-485.
- Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertens.* 2008;21(1):92-97.
- Charloux A, Piquard F, Ehrhart J, et al. Time-courses in renin and blood pressure during sleep in humans. *J Sleep Res.* 2002;11(1):73-79.
- Chokroverty S, Ferini-Strambi L. Oxford textbook of sleep disorders, Oxford University Press, 2017.
- Clark RW, Schmidt HS, Malarkey WB. Disordered growth hormone and prolactin secretion in primary disorders of sleep. *Neurology.* 1979;29(6):855-855.
- Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Manzini A, Lugaresi E. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1971;31(3):277-281.
- Cohen MC, Rohla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1997;79(11):1512-1516.
- Copinschi G, Turek FW, Van Cauter E. Endocrine rhythms, the sleep-wake cycle, and biological clocks. *Endocrinology, Saunders,* 2010;199-229.
- Cugini P, Lucia P. Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system: a summary of our research studies. *La Clinica Terapeutica.* 2004;155(7-8):287-291.
- Dauvilliers Y. The major physiological functions during sleep. *Sleep, Springer,* 1993;45-60.
- Deseilles M, Dang-Vu T, Maquet P. Functional neuroimaging in sleep, sleep deprivation, and sleep disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011;98:71-94.
- Dimitrov S, Lange T, Benedict C, et al. Sleep enhances IL-6 trans-sinyalizasyon in humans. *FASEB J.* 2006;20(12):2174-2176.
- Dort L, Brant R. A randomized, controlled, crossover study of a non-customized tongue retaining device for sleep disordered breathing. *Sleep and Breath.* 2008;12(4):369-373.

- Evans J, MacLean A, Ismail A, Love D. Concentrations of plasma testosterone in normal men during sleep. *Nature*. 1971;229(5282):261.
- Guazzi M, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate during natural sleep of the cat and their regulation by carotid sinus and aortic reflexes. *Arch Ital Biol*. 1965;103(4):789-817.
- Hill AJ, Mansfield R, Lopez JM, Raizen DM, Buskirk CV. Cellular stress induces a protective sleep-like state in *C. elegans*. *Curr Biol*. 2014;24(20):2399-2405.
- Honda Y, Takahashi K, Takahashi S, et al. Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29(1):20-29.
- Horner RL. Respiratory motor activity: influence of neuromodulators and implications for sleep disordered breathing. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85(1):155-165.
- Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(3):199-210.
- Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:143-172.
- Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40-52.
- Irwin MR, Opp MR. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42(1):129-155.
- Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):538-540.
- Irwin MR, Witaranta T, Caudill M, Olmstead R, Breen EC. Sleep loss activates cellular inflammation and signal transducer and activator of transcription (STAT) family proteins in humans. *Brain Behav Immun*. 2015;47:86-92.
- Ishimori K. True cause of sleep: a hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. *Tokyo Jgakkai Zasshi*. 1909;23:429-457.
- Kario K, Pickering TG. Does extreme dipping of nocturnal blood pressure in elderly hypertensive patients confer high risk of developing ischemic target organ damage from antihypertensive therapy? *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1378-1378.
- Kerkhof GA, Dongen HPV, Bobbert AC. Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure? *Am J Hypertens*. 1998;11(3):373-377.
- Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol*. 1967;22(5):867-873.
- Krieger J, Maglasiu N, Sforza E, Kurtz D. Breathing during sleep in normal middle-aged subjects. *Sleep*. 1990;13(2):143-154.
- Krueger J, Pappenheimer JR, Karnovsky M. Sleep-promoting factor S: purification and properties. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75(10):5235-5238.
- Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1193(1):48-59.
- Laroche P. Circadian variation in blood pressure: dipper or nondipper. *J Clin Hypertens*. 2002;4:3-8.
- Littler W. Sleep and blood pressure: further observations. *Am Heart J*. 1979;97(1):35-37.
- Luboshitzky R, Herer P, Levi M, Shen-Orr Z, Lavie P. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *J Androl*. 1999;20(6):731-737.
- Lucke C, Hehrmann R, Mayersbach, von Zur Mühlen A. Studies on circadian variations of plasma TSH, thyroxine and triiodothyronine in man. *Eur J Endocrinol*. 1977;86(1):81-88.
- Malik V, Smith D, Lee-Chiong T. Respiratory physiology during sleep. *Sleep Med Clin*. 2012;7(3):497-505.
- Mancica G, Baccelli G, Adams DB, Zanchetti A. Vasomotor regulation during sleep in the cat. *Am J Physiol-Legacy Content*. 1971;220(4):1086-1093.
- Maquet P. Understanding non rapid eye movement sleep through neuroimaging. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(sup1):9-15.
- Maquet P, Dive D, Salmon E, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res*. 1990;513(1):136-143.
- Maquet P, Smith C, Stickgold R. *Sleep and brain plasticity*. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2003.
- Mitchell RA, Berger AJ. Neural regulation of respiration. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(2):206-224.
- Morgan D, Tsai SC. Sleep and the endocrine system. *Crit Care Clin*. 2015;31(3):403-418.
- Mwenge GB, Rombaux P, Lengele B, Rodenstein D. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea. Stimulation of the Peripheral Nervous System. 2016;29:94-105.
- Naito Y, Tsujino T, Masuyama T. Circadian variations of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nihon Rinsho. Japan J Clin Med*. 2014;72(8):1381-1385.
- Obál F, Krueger JM. GHRH and sleep. *Sleep Med Rev*. 2004;8:367-377.
- Pedemonte M, Goldstein-Daruech N, Velluti RA. Temporal correlations between heart rate, medullary units and hippocampal theta rhythm in anesthetized, sleeping and awake guinea pigs. *Auton Neurosci*. 2003;107(2):99-104.
- Pedemonte M, Rodríguez-Alvez A, Velluti RA. Electroencephalographic frequencies associated with heart changes in RR interval variability during paradoxical sleep. *Auton Neurosci*. 2005;123(1-2):82-86.
- Perras B, Born J. Sleep associated endocrine and immune changes in the elderly. *Advances In Cell Aging And Gerontology*. 2005;17:113-154.
- Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(5):909-939.
- Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cuccurullo F, Mezzetti A. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1627-1634.
- Pontoppidan H, Beecher HK. Progressive loss of protective reflexes in the airway with the advance of age. *JAMA*. 1960;174(18):2209-2213.
- 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.
- Robin ED, Whaley RD, Crump CH, Travis DM. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J Clin Invest*. 1958;37(7):981-989.
- Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, Vollmer WM, Singer CM. Human melatonin production decreases with age. *J Pineal Res*. 1986;3(4):379-388.
- Sauerland E, Harper R. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle *Exp Neurol*. 1976;51(1):160-170.
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, et al. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):165-170.
- Silvani A, Lenzi P. Reflex cardiovascular control in sleep. *The Physiologic Nature of Sleep*. 2005;323-349.
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *NEJM*. 1993;328(5):303-307.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354(9188):1435-1439.
- Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, et al. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep*. 1995;18(7):543-548.
- Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, et al. The diurnal blood pressure profile: a population study. *Am J Hypertens*. 1992;5(6Pt1):386-392.
- 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(3):934-942.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(6):793-801.

- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2603-2607.
- Watson W. Distensibility of the capacity blood vessels of the human hand during sleep. *J Physiol.* 1962;161(3):392.
- Wright Jr KP, Drake AL, Frey DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun.* 2015;47:24-34.
- Xi MC, Morales FR, Chase MH. Interactions between GABAergic and cholinergic processes in the nucleus pontis oralis: neuronal mechanisms controlling active (rapid eye movement) sleep and wakefulness. *J Neurosci.* 2004;24(47):10670-10678.



Uyku ve Rüyalar

Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

Rüyalar, uykunun belki de en önemli epifenomeni olarak tanımlanabilir. İnsanoğlu ilk uykuya dalıp uyandığından itibaren rüyalarının peşindedir. Ne demek istiyor ne anlatıyor bilmek istemişlerdir. Kimileri rüyaya tanrısal bir anlam katıp mesajlarını anlamak isterken, bazıları ise hem kötülük hem de iyilik görmüşlerdir. Bilimsel olarak ilk yazılar 18. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. '*Pathology of Dreams*' isimli yayın 1907'de '*Journal of the American Medical Association*' dergisinde yayınlanmıştır. Yazıda dikkati çeken "bilimsel ilerlemeye karşı uyku ve rüya üzerinde hâlâ birçok bilinmeyen bulunmaktadır" cümlesidir. Bu cümle hâlen günümüz için de geçerliliğini korumaktadır.

Rüyalar üzerine araştırmalar yavaş gelişim göstermektedir. Rüyaların tek tanığının olması, fizyolojik yanıtların "şimdilik" net olmaması, amnestik özelliklere sahip olması, biyolojik gerekliliğinin ve hangi fonksiyona sahip olduğunun bilinmemesi, bu yavaş gelişimin nedeni olarak belirtilebilir. Plato'nun kayıtlarına göre Sokrates'in "Şu anda, biri bize uykuda olup olmadığımızı ve düşüncelerimizin-yaşantılarımızın bir rüya olup olmadığını sorsa, hangi kanıt sunabilirsin?" sorusu güncel olarak tartışılabilir.

Bu bölümde, neden rüya görüldüğü, rüyaların oluşum mekanizmaları, rüyaların tipleri, rüyaların fonksiyonları ve bazı hastalıklarda rüyalar konuları tartışılacaktır.

NEDEN VE NASIL RÜYA GÖRÜLMEKTEDİR?

İnsanoğlu ilk rüyalarından beri bu soruyu sormaktadır. Ancak bununla ilgili bilimsel yazılar son yüzyıl içinde ortaya çıkmıştır. Daha hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusu tanımlanmadan önce Freud, '*Interpretation of Dreams*' isimli kitabında rüyaların oluşum ve anlamlarını anlatmıştır. REM uykusunun 1950 yıllarında tanımlanması (Aserinsky, 1953) ve 1970 yılında da REM rüyalarının oluşum modelleri tanımlanmaya başlanmıştır (Hobson, 1977). Aserinsky, Kleitman ve Dement, Chicago Üniversitesinde, polisomnografik inceleme sırasında gözlemlediği, periyodik olarak ortaya çıkan hızlı göz hareketleri sırasında kişileri uyandırıp, deneyimlerini sorduğunda "rüya gördüklerini" belirtmişlerdir. Rüyaların ilk elektrofizyolojik karşılığı böylelikle ortaya konulmuştur (Dement, 1957).

Neden rüya gördüğümüzün cevabı maalesef net değildir. Ancak beyin hasarlarına bağlı rüya kaybı (anoneiria, Charcot-Wilbrand sendromu) 19. yüzyıldan beri bilinmektedir (Murri, 1984). Bununla birlikte rüyaya eşlik eden nörobiyolojik bulgular da tanımlanmıştır. REM uykusu döneminde bilincin yönetici kontrol merkezi olan dorsolateral prefrontal korteks aktivitesinin azaldığı, halüsinatör merkez olduğu düşünülen duyuşal asosiyasyon korteksi aktivitesindeki artış ve emosyonel merkezler olan amigdala, ön singulat korteks ve medial orbital frontal korteks aktivitesindeki artış, rüya ve içerikleri hakkında bilgi vermektedir. Bu tanımlanan bölgelerdeki fonksiyonel değişimler sonucunda REM uykusu rüyalarının, tuhaf, mantık dışı, yoğun emosyonel yük taşıyabilen, yer ve zaman değişimleri ile şekillenen içeriği tanımlanabilmektedir (Hobson, 2000).

Uyku evreleri ve rüyaların ilişkisine bakıldığında, rüyaların hem REM uykusu hem de REM olmayan (non-REM, NREM) uyku dönemlerinde oluştuğu bilinmektedir. Rüya sonrası uyanmalar ise

daha sık olarak REM uykusu dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. REM uykusu ile ilişkili rüyaların tipik özellikleri bulunmaktadır. REM uykusu rüyaları, daha uzun süreli, daha canlı, tuhaf-bizar- ve daha hikâye şeklindedir. NREM uykusu rüyaları ise sonrasında uyanmaların olmaması nedeni ile daha amnestik özellikler göstermektedir. NREM uykusu rüyalarına baktığımızda ise daha gerçekçi ve tanımlayıcı içeriğe sahip olduğu görülmektedir. NREM uykusu rüyaları sıklıkla NREM 2 (N2) döneminde ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, özellikle N3 döneminde ortaya çıkan rüyalar, yine NREM 3 (N3) döneminde bellek konsolidasyonu (hipokampal tekrarlanan organizasyon) nedeni ile günlük olaylar ile ilişkili, deklaratif bellek özelliklerini barındıran, epizodik hafızadan faydalanan içerikler taşımaktadır. Bununla birlikte N2 dönemi rüyalarında motor bellek ile ilgili rüya içeriğinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Ancak rüya sırasında motor hareketlerin zenginliği REM uykusu rüyalarının önemli bir özelliğidir. Daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi, fizyoloji, bu motor hareketlerin inhibisyonunu REM uykusu atonisi ile sağlamaktadır (Cipolli, 2021).

Rüyaların hafıza ve emosyon ile ilişkisini Freud ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Rüyaların yoğunlaştığı alanlar ve içeriklerin tanımlandığı yer değişimleri, nörobişsel bilimin başlamasını sağlamıştır. Çalışmalarda rüya raporlarına bakıldığında, rüya içeriğinin %3'ü uyanıklıktaki bellek kaynaklarından oluşurken, %97'si ise uyanıklık bellek kaynaklarından oluşmamaktadır. Freud'un kurduğu hipotezin aksine rüya içeriği, dış uyaranlardan kısmen ve az olasılıkla etkilenmektedir. Bu içerik farklılıklarının hipokampus dışı semantik hafıza kökenli olabileceğine işaret edilmektedir. Rüya içeriğinin unutulması da benzer şekilde, hipokampus dışı belleğin kaynak olabileceğini düşündürmektedir (Wamsley, 2010).

Bununla birlikte, rüyalar üzerine çalışmak bazı sorunları getirmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi, tanığın tek olması, amnezinin eşlik etmesi, ölçme yöntemlerinin yetersizliği sorun olmaktadır. Rüya, uyku sırasında olan, dış uyaranların olmadığı, azalmış beyin aktivitesine eşlik eden, kişinin deneyimleri ile bağlantılı, kişinin uyanıldığında hatırladığı ve sonrasında raporlanan içeriğe sahip olmasından ötürü tanımlamakta zorluklar yaşanmaktadır. Rüya içeriğini elde etmek için farklı yöntemler kullanılabilir. Ev raporları, uyku tıbbi merkezi çalışmaları, psikoterapi ile rüya içeriği toplanabilmektedir. Uykudan uyandırılma (kendiliğinden ya da uyaran ile), uyandırılma zamanı (uykunun erken, orta ya da geç döneminde), uyandırılma evresi (NREM ya da REM uykusu), rüya içeriğinin toplanması (kayıtlı, sözel, anket vb) gibi yöntemler kullanılabilir. Uyku merkezlerindeki çalışmalar bazı kısıtlılıklar içerse de (ilk gece etkisi, yer yadırganması vb) hangi evrede uyandırıldığı yani hangi evre rüyası gördüğünü anlamak için önemlidir. REM ya da NREM (N2) uyku döneminde uyandırıldığında deneklerden çok azının rüya tanımlayabildikleri görülmektedir. Çalışmalardaki kısıtlılıklar içinde önemli bir faktör ise rüya deneyimleyen içerik hakkında ne kadar doğru bilgi verdiğidir. Deneklerin rüya içerikleri için sabah amnestik oldukları izlenebildiği gibi, rüya içeriği gece hatırladıkları farklı içerikler ile hatırladıkları da gözlenmektedir (Graveline, 2015). Çalışmalarda tek gece değerlendirme yerine ardışık gece değerlendirmeleri rüya tanımlanmasını arttırmaktadır. Diğer çalışma metodu ise rüya günlükleridir. Rüya günlükleri denekler tarafından tamamen doldurulabile-

ceği gibi anket tipi de kullanılabilir. Rüya anketleri sık kullanılan yöntemlerden biridir. Farklı anket tipleri tanımlanmıştır. Rüyanın tipi (normal-kâbus), sıklığı, tanımlayıcı özellikleri, içerik bilgileri tanımlanmaktadır. İster ev çalışması olsun isterse uyku merkezi çalışmalarında belli kısıtlılıklar ortaya çıkmaktadır. Ev rüyalarının, uyku merkezindeki erken REM uykusu rüyalarından daha fazla emosyon içerikli olduğu, ancak geç REM rüyalarından farklı olmadığı görülmektedir. Evdeki rüyaların, uyku merkezindeki REM rüyalarından daha olumsuz içeriğe sahip olduğu gözlenmektedir. Rüya çalışmalarının yapıldığı yer laboratuvar ise nadiren egzotik (%5) ve fantastik (%1) içerik olarak tanımlanan rüyalar gözlenmiştir (Sikka, 2018).

Rüyaların analizi ise diğer önemli bir konudur. Nesnel bulgular olmaması nedeni ile "çok" ya da "az" ve "var" ya da "yok" şeklinde tanımlayıcı kelimeler kullanılmaktadır. Kullanılan farklı anketler bulunmaktadır. En sık kullanılan anket ise 'Hall ve Van de Castle' kodlama sistemidir (Hall, 1966). Bu sınıflamada rüya içeriği 150'den fazla skala ile değerlendirilmektedir. Kodlama sisteminde Durum ve Objeler (içeride, dışarıda, bilinmeyen, bozulmuş durum, mimari, vücut parçaları, giysi, yiyecek), Karakterler (kişiler [sayı, grup, cinsiyet, yaş], hayvan, mistik olan olmayan yaratıklar), Sosyal etkileşim (agresif [ölüm, fiziksel saldırı, sözlü tehdit], dostane [uzun süreli dostluk, hediyeleşme], cinsel [ilişki, sevişme, aşırılık]), Aktiviteler (düşünme, fiziksel, harcama), Başarı durumu (başarılı, başarısız), Çevresel baskı (talihli, talihsiz), Emosyonlar (kızgın, mutlu, üzgün, şaşkın, kaygılı), Tanımlamalar (düzenleyiciler [boyut, hız, yaş, renk], zamansal skala [negatif skala -hiç, asla, hayır, emin değil-]), Teorik skalalar (kastrasyon anksiyetesi, kastrasyon isteği, penis kiskanması, oral seks, gerileme) gibi değerlendirmeleri içermektedir. Bununla birlikte emosyonel ve tuhaf içerikli rüyaların çalışmasında tanımlamalarda sorunlar yaşanmaktadır. Diğer bir sorun ise denek sayısının büyüklüğüdür. Klinik çalışmalar da genellikle skalalar üzerinden değerlendirilip, gruplar arası farklılıklar üzerinde yapılmaktadır.

Bununla birlikte gece boyunca ortaya çıkan rüyaların, hangi zamanda ortaya çıktığına bağlı olarak içerikleri arasında farklılık izlenmemektedir. Genel olarak, NREM ve REM uykusu rüyaları arasındaki farklara bakıldığında ise REM uykusu rüyalarının daha uzun ve sık olduğu, NREM uykusu rüyaların ise rüyadan çok sanki bir düşünce şeklinde olduğu belirtilmektedir. Cinsiyetin de rüya içeriği ve oluşumu üzerine etkisi bulunmaktadır. Erkek ve kadın rüya içeriklerine bakıldığında kadın rüyalarının daha çok günlük olaylar ile ilişkili olduğu görülmektedir. Cinsel içerikli rüyalar her iki cinsten herhangi bir zamanda %80 olasılıkla tanımlanmakla birlikte, erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Yaşa bağlı da rüya içeriği değişmektedir. Yedi yaşlarına kadar rüya gören kişilerde, rüya içeriğinde aktif karakter olmamaktadır. Çocukluk çağı rüya içeriği daha pozitif duyulanım yönündedir, agresyon daha nadirdir. Adölesan çağda ise rüya içeriği daha tuhaf hale gelmektedir. Yaşlandıkça rüyaları hatırlama azalmakta ama içerik olarak değişim gözlenmemektedir (Cipolli, 2021).

Rüyalar, birçok duyunun da eşlik ettiği bir epifenomendir. Duysal deneyimler rüyalara eşlik etmektedir. Rüyaların %50'sinde işitsel deneyimler varken koku, tat ve ağrı gibi duysal deneyimler %1 gibi görülmektedir. Kadınlarda koku ve tat, erkeklerde ise ağrı ve işitsel duyu deneyimlerinin daha fazla olduğu bilinmektedir (Wamsley, 2011).

Diğer merak edilen ise, görme engellilerdeki rüyalar. Doğuştan ya da 4-5 yaşlarından önce görme engeli gelişti ise rüyalarda görsel imgeler bulunmamaktadır. Rüya içeriklerinde diğer duysal algılar daha ön planda olmaktadır. Eğer engel 5-6 yaşlarından sonra ortaya çıktı ise, yaş ilerlese de çocukluk çağındaki imgeler ile görsel içerikler deneyimlenmektedir (Andrade, 2021).

RÜYALARIN NÖROKİMYASI

Rüya oluşumu hakkında üç ana nörokimyasal hipotez geliştirilmiştir. İlk olarak, Hobson'un "aktivasyon-sentez" ve "aktivasyon-modülasyon modelleri" ortaya çıkmıştır (Hobson, 1977). REM uykusu sırasında asendan retiküler aktivasyon sisteminde (ARAS) kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik aktivasyondaki artış, bu nörotransmitterlerin rüya oluşumunda katkıda bulunduğunu göstermektedir. İkinci olarak, Solms, limbik ve prefrontal ödül ağlarının orta beyin ventral tegmental alandan (VTA) dopaminerjik uzantılar ile uyarılmasının, son zamanlarda "ödül aktivasyon modelinde" genişletilen bir hipotez olan rüyayı başlatan motivasyonel dürtüler ürettiğini öne sürmektedir (Solms, 1997). Üçüncü olarak da Gottesmann, REM uykusu sırasında korteksin dopaminerjik uyarımının, serotonerjik ve noradrenerjik modülasyonunun yokluğunda, rüyanın psikotomimetik (psikoz benzeri) yönlerinin ortaya çıkmasına izin verdiğini öne sürmektedir (Gottesmann, 2010).

Ana olarak üç nörotransmitter rüya oluşumuna katkı sağlamaktadır (Cipolli, 2021).

Asetilkolin

Rüya oluşumunda önemli bir nörotransmitter, hem uyanıklıkta hem de REM uykusunda görev alan asetilkolindir. Aktivasyon-sentez ve aktivasyon-giriş-modülasyon modelleri, REM uykusu rüyasındaki beyin aktivasyonunun, mezopontin kolinerjik çekirdek tarafından sağlanan talamusun aktivasyonundan kaynaklandığını göstermektedir. Örneğin kolinesteraz inhibitörleri, rüya artışına, kâbus ve hipnogojik halüsinasyonların artışına neden olmaktadır. Transdermal nikotin ve nikotin reseptörü agonisti vareniklin ise rüyaların yoğunlaşmasına neden olmaktadır.

Dopamin

Dopamin ödül ve uyanıklıkta yer alan önemli bir nörotransmitterdir. Dopamin rüyada anıların tekrar işlendiği tekrarlarla ve seçici olarak işlendiğine dayanan "ödül etkinleştirme modelinde" rol almaktadır. NREM uykusu rüyalarında hipokampus - dopamin-den zengin ön striatal devreler rol oynar. Bu modelde, rüya sırasında anıların seçici konsolidasyonu, dopaminerjik sistemin aktivasyonu ile mümkün olmaktadır. Dopamin agonistlerinin rüyaları ortadan kaldırdığı gerçeği bu teoriyi desteklemektedir. Yine, levodopa ve diğer bazı dopaminerjik ilaçlar, Parkinson hastalığı olan hastalarda rüyaları arttırmaktadır. Ancak bazı dopamin agonistleri rüyaları azaltırken, bazı dopamin antagonistleri ise rüya artışına neden olmaktadır. Bu değişkenlik, dopaminin rüya üzerindeki etkisinin, doza, ilişkili reseptöre ve de bulunduğu konuma bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Serotonin

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer serotonerjik ilaçlar rüyayı arttırabilir. REM uykusunda en düşük serotonin düzeyi, rüyaların halüsinatuvar oluşumunu açıklayabilir.

RÜYALARIN ELEKTROFİZYOLOJİK VE TOPOGRAFİK KARŞILIKLARI

Rüya oluşturuç merkezler lezyon ve olgu çalışmaları ile tanımlanmıştır. Bununla birlikte ilişkili elektrofizyolojik yanıtlar tartışmalıdır. Rüyanın "beyin içinde" olduğu gerçektir. Uyanıklık verileri ile uyulanabilir ancak temel olarak -kısmen- kapalı bir devrenin yani uykunun bir fonksiyonudur. Elektroensefalografi (EEG), dirençli epilepsi hastalarındaki kortikal EEG kayıtlamaları, ileri EEG kayıtlamaları (stereo-EEG, yüksek yoğunluklu-EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fonksiyonel MRG (fMRG), difüzyon tensör incelemesi (DTİ), pozitron emisyon tomografi (PET) ve transkranial manyetik uyarmı (TMU) çalışmaları kısmen de olsa rüya ve ilişkili merkezler hakkında bilgi vermektedir.

EEG kayıtlamalarına bakıldığında, rüya gören ve görmeyenler arasında frekans ya da topografik yayılım açısından fark var mıdır? "Yerel uyku teorisine" uygun olarak, uyku sırasında EEG aktivitesindeki kortikal ve subkortikal bölgesel farklılıklar, rüya oluşumu için belirli işlevlerin göstergesi olarak değerlendirilebilir (Siclari, 2017). Epilepsi hastalarında yapılan stereo-EEG incelemelerinde medial temporal lob aktivitesi ve rüya içeriğinin hatırlanması, artan teta band aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur (Fell, 2006). Benzer şekilde, rüyanın hatırlanmasına bakıldığında özellikle rinohipokampal ve intrahipokampal bölgelerde tüm EEG frekanslarında artışın rüya hatırlanması ile ilişkili olduğu görülmüştür (Fell 2003). Bu durum "lokal uyanma" ile uyumlu olarak değerlendirilebilmektedir. Diğer önemli bir subkortikal bölge ise talamusun medial pulvinar çekirdeğidir. Bu çekirdeğin REM uykusu sırasında aktivasyonunun engellenmesi, kortikal aktivasyonunun engellenmesi ile sonuçlanıp, rüya oluşumu ve içeriğini değiştirmektedir. Medial pulvinar çekirdek aktivasyonunun engellenmesi sonucunda bağlantıda olduğu arka singulat, dorsolateral prefrontal korteks ve parietal korteks de inhibisyona uğrar ve rüyaların tuhaf -bizar özellikleri ile ilişkilendirilir (Magnim, 2004 ve Massimini, 2010).

İlk kez kedilerde gösterilen, REM uykusu sırasında hızlı göz hareketleri ve beyin sapı kökenli ponto-genikülo-okspital dikenler rüya ilişkili olduğu düşünülen ilk potansiyellerdir.

NREM uykusu rüyalarının hatırlanması ile ilişkili bulgular daha sınırlıdır. NREM uykusu rüyalarının hatırlanması sıklıkla N2 dönemi ile ilişkili olup, özellikle temporoparietal bölgelerde düşük alfa gücü ile ilişkili görülmektedir (Marzano, 2011). REM uykusu rüyalarının geri hatırlanmasının daha yüksek frontal teta aktivitesi ile, NREM uykusu rüyalarının hatırlanmasının ise sağ temporal bölgenin daha düşük alfa aktivitesi ile ilişkili olduğu söylenebilir (Scarpelli, 2015). REM uykusu rüyalarının hatırlanmasında oksipital kortekste daha yüksek alfa ve beta aktivitesinin rolü de gösterilmiştir. NREM uykusu rüyalarının hatırlanmasında yaş ile değişiklikler gözlenmektedir. Gençlerde frontal ve santroparietal bölgelerde daha düşük delta ve sigma EEG aktivitesi ile birlikte, yaşlılarda ise frontal delta ve santroparietal sigma EEG aktivitesi ile ilişkilidir (Chelleppa, 2015). Bununla birlikte gündüz şekerlemeler sırasında görülen rüyaların elektrofizyolojik bulguları pek tatmin-kâr değildir. Bu çalışma sonuçlarında elde edilen veriler net ayırım yapmaktan uzaktır.

NREM (N2) uykusu rüyaları için sol frontal ve temporoparietal alanlarda delta aktivitesindeki azalma rüyanın hatırlanması açısından önemlidir (Scarpelli, 2017). Yine, rüya hatırlanmasında, parietookspital düşük frekanslı gücün (1-4 Hz) azalması hem REM hem NREM uykusu rüyalarının hatırlanması ile ilişkilidir. NREM uykusunda parietookspital, REM uykusunda ise frontal ve temporal bölgedeki daha düşük hızlı frekanslı gücün (20-30 Hz) azalması rüya hatırlanması ile ilişkilidir. Fusiform bölgedeki hızlı aktivite ise tanıyan yüzlerin rüyada hatırlanması ile ilişkili olabilir (Siclari, 2017).

Nörogörüntüleme ve EEG birlikteliği çalışmalarında, REM uykusu rüyaları sırasında, PET ve EEG uyumu ile, rüya hatırlanmasında, pontin tegmentum, sol talamus, bilateral amigdala, ön singulat korteks ve sağ parietal operkulum bölgesinde aktivasyon, bununla birlikte, bilateral dorsolateral prefrontal korteks, supramarjinal korteks, arka singulat korteks ve preküneus inhibisyon olduğu gösterilmiştir (Maquet, 1996).

Rüyaların kaybı (anoneiria) da anatomik karşılıklar hakkında bilgi vermektedir. Örneğin Broadmann 40. alan (bilateral/unilateral), kaudat başı, ventromedial prefrontal korteks ve prefrontal korteks hasarlarında rüya kaybı bildirilmiştir. Buna karşılık, medial prefrontal korteks, ön singulat korteks ve bazal ön beyin hasarlarında ise rüya artışı ortaya çıkabilmektedir.

PATOLOJİK RÜYA NEDİR?

Patolojik rüyalar iki grup halinde sınıflandırılabilir. Birincisi yapının bozuklukları, ikincisi de içeriğin bozukluklarıdır. Yapının bozuklukları, rüyanın anatomik yapılandırılmasındaki bozukluklarını içermektedir. Bu grupta NREM uykusu rüya patolojileri (uyku terörü) ve REM uykusu rüya patolojileri (REM uykusu davranış bozukluğu, uyku paralizisi) yer almaktadır. İçeriğin bozulmasında ise daha öznel bir grup bulunmaktadır. Bunlar kötü uyku içeriği ve egodistonik rüyalarlardır.

Patolojik rüyayı içerik olarak sınıflandırmak ve patolojik olan ve olmayan olarak ayırmak, tek görgü şahidinin olması ve hatırlanma gücünün nedeni ile zor olmaktadır. Bilindiği gibi rüya temeli ana olarak üç teori ile tanımlanmıştır: Psikoanalitik, fizyolojik ve nörokognitif. Psikoanalitik temelli yaklaşım, Freud öncülüğünde, özellikle REM uykusu rüyalarının sembolik anlamlar ile yer değiştirmelerin kullanıldığı bir durumu yansıtmaktadır. Patolojik rüya olarak tanımlanan bir durum dışında egonun istek ve arzularının bir yansıması olarak betimlenmektedir. Hall ve Nordby'nin devamlılık hipotezine dayanarak içeriğin rahatsız ediciliği aslında günlük yaşantıdaki rahatsız edici durum ve kaygıların rüyaya uzanması olarak değerlendirilebilir. Hobson'un fizyolojik temelli aktivasyon-giriş-modülasyon teorisine göre duysal girdiler, nörotransmitterler ve beynin farklı bölgelerinin aktivasyonu rüyayı belirleyip bu sistemdeki bozukluklar rüya içeriğinin egodistonik olmasına neden olmaktadır. Örneğin, kullanılan antidepresan ilaçlar (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) rüya içeriğini bozup, kâbuslara neden olabilmektedir. Nörokognitif teoriye göre, rüya, nöronal ağı konsolidasyonunu ve bellek ile içeriğin oluşmasını sağlamaktadır. Nöronal ağı konsolidasyonundaki yetersizlikler ve bellek içeriğindeki olaylar rüyanın içeriğini bozabilmektedir. Özellikle hipokampal bölge ve amigdalanın aktivasyonu rüya içeriğini belirgin olarak değiştirmektedir. Aktif olan prefrontal korteksin rüya içeriğinin tuhafılığı ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Klasik içerik bozuklukları olarak otonom aktivasyonun da ön planda olduğu NREM uykusu rüyalarının patolojisi uyku terörleridir. Daha sıklıkla pediatrik çağda gözlenirse de erişkin dönemde de izlenmektedir. Mutlak amnezi izlenmeyip, deneyim sahipleri kısmen rahatsız edici rüyayı tanımlayabilmektedir. Diğer bir içerik bozukluğu REM uykusu rüyalarının patolojisi olan kâbus bozukluğudur. Deneyim sahibi rüya içeriğini daha belirgin olarak hatırlamakla birlikte otonom bulgular NREM uykusu rüya bozuklukları kadar belirgin değildir. Nörotransmitterlerin ve kullanılan ilaçların (özellikle antidepresanların) etkisi de bilinmektedir.

Patolojik rüyanın yapısal bozukluklarında ise birlikte rüya içeriğinin etkilenmesi olsun ya da olmasızın, fizyolojik kaskatların bozukluğu tanımlanmaktadır. REM uykusu davranış bozukluğu, rüya içeriği ile rüya sırasında ortaya çıkan fizyolojik atoninin kaybı ile ilişkilidir. Sıklıkla nörodejeneratif hastalıkların (özellikle sinükleinopatiler) öncül bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. REM uykusunda atoniye meydana getiren subseruleus kompleksinin dejenerasyonu patofizyolojide yer almaktadır. Bununla birlikte REM uykusu davranış bozukluğu sırasında ortaya çıkan rüya içeriğinin egodistonik olması, beynin sapı hipotezi ile açıklanan, atoniye kaybeden kaslardan kaynaklanan seyimelerin sensorimotor korteksi uyarıp limbik sistemin aktivasyonunun bir sonucudur.

Diğer bir rüya tipi ise 'lüsîd' rüyalar. Temel olarak rüyada olduğunun farkında olunduğu, rüyanın yönetilebildiği ilginç bir rüya deneyimidir. Toplumun yarısı deneyimlemiştir. Patolojik olarak değerlendirilmese de altta yatan psikopatolojiler ile birliktelik gösterebilmektedir. 'Lüsîd' rüyanın sadece REM uykusu sırasında meydana geldiği düşünülse de aslında bu bir varsayımdır. Bu rüya deneyimini ilk kez yaşayanlar bile, 'lüsîd' rüyaların %18'e kadarının, uykunun başlangıcından itibaren gördüklerini belirtmişlerdir (LaBerge, 1985). 'Lüsîd' rüya sırasında, klasik olarak REM uykusuyla

ilişkilendirilen beyin sapı aktivasyonu yerine, REM uykusu sırasında normalde devre dışı bırakılan çok sayıda kortikal bölgenin aktif olduğu izlenmektedir. Özellikle dorsolateral prefrontal korteksin 'lüsîd' rüya sırasında aktif olması içgörüyü açıklamaktadır. 'Lüsîd' rüya görme ile ilişkili yüksek alfa frekansı seviyesi, 'lüsîd' rüya görmenin uykuya uyanıklık arasında bilinçli olarak kontrol edilen bir uyku durumu olabileceğine dair önerilere de yol açmıştır (Voss, 2009). 'Lüsîd' rüyalar normal kişilerde (atlet, sanatçılarda daha sık) görülebileceği gibi altta psikopatolojisi (şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu vb) olan kişilerde de gözlenmektedir.

Rüyalar insanoğlunun hep peşinden gittiği ve bu yolculukta uykuyu ve fizyolojisini daha iyi anlamamızı sağlayan bir epifenomendir. 1907'de 'Pathology of Dreams' isimli yayında belirtildiği gibi "bilimsel ilerlemeye karşı uyku ve rüya üzerinde hâlâ birçok bilinmeyen bulunmaktadır".

KAYNAKLAR

- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118:273-4.
- Chellappa SL, Frey S, Knoblauch V, Cajochen C. Cortical activation patterns herald successful dream recall after NREM and REM sleep. *Biol Psychol*. 2011;87:251-6.
- Cipolli C., De Gennaro L. (2021) *Neurobiology of Dreams*. In: DeRosso L.M., Ferri R. (eds) *Sleep Neurology*. Springer, Cham.
- Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. 1957;53:339-46.
- Dement W, Vaughan C (1999) A short and personal history of sleep research. In: *The promise of sleep*. A Deli Trade Paperback, New York, pp 27-50.
- Fell J, Fernandez G, Lutz MT, Kockelmann E, Burr W, Schaller C, et al. Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep. *Brain*. 2006;129:108-14.
- Fell J, Staedtgen M, Burr W, Kockelmann E, Helmstaedter C, Schaller C, et al. Rhinalhippocampal EEG coherence is reduced during human sleep. *Eur J Neurosci*. 2003;18:1711-6.
- Freud S. *Die Traumdeutung*, 1899
- Graveline YM, Wamsley EJ. Dreaming and waking cognition. *Trans Issues Psychol Sci* 2015;1:97.
- Hall, C. S., & Van De Castle, R. L. (1966). *The content analysis of dreams*. Appleton-Century-Crofts.
- Wamsley EJ, Stickgold R. Memory, Sleep and Dreaming: Experiencing Consolidation. *Sleep Med Clin*. 2011Mar1;6(1):97-108.
- Andrade MJO. Do congenitally blind people have visual dreams? *Sleep Sci*. 2021 Apr-Jun;14(2):190-192.
- Hobson JA, McCarley RW. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 1977;134(12):1335-48.
- Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci* 2000;23:793-842; discussion 904-1121.
- LaBerge S (1985) *Lucid dreaming*. JP Tarcher, Los Angeles. ISBN 0-87477-342-3.
- Magnin M, Bastuji H, Garcia-Larrea L, Mauguier F. Human thalamic medial pulvinar nucleus is not activated during paradoxical sleep. *Cereb Cortex*. 2004;14:858-62.
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*. 1996;383: 163-6.
- Marzano C, Ferrara M, Mauro F, Moroni F, Gorgoni M, Tempesta D, et al. Recalling and forgetting dreams: theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall. *J Neurosci*. 2011 ;31 :6674-83.
- Massimini M, Ferrarelli F, Murphy M, Huber R, Riedner B, Casarotto S, et al. Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. *Cogn Neurosci*. 2010;1:176-83.
- Murri L, Arena R, Siciliano G, Mazzotta R, Muratorio A. Dream recall in patients with focal cerebral lesions. *Arch Neurol*. 1984;41:183-5.
- Scarpelli S, D' Atri A, Mangiaruga A, Marzano C, Gorgoni M, Schiappa C, et al. Predicting dream recall: EEG activation during NREM sleep or shared mechanisms with wakefulness? *Brain Topogr*. 2017;30:629-38.
- Scarpelli S, Marzano C, D' Atri A, Gorgoni M, Ferrara M, De Gennaro L. State- or trait-like individual differences in dream recall: preliminary findings from a within-subjects study of multiple nap REM sleep awakenings. *Front Psychol*. 2015;6:928.
- Siclari F, Baird B, Perogamvros L, Bernardi G, LaRocque JJ, Riedner B, Boly M, et al. The neural correlates of dreaming. *Nat Neurosci*. 2017;20:872-8.
- Siclari F, Tononi G. Local aspects of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol*. 2017;44:222-7.
- Sikka P, Revonsuo A, Sandman N, Tuominen J, Valli KJ. Dream emotions: a comparison of home dream reports with laboratory early and late REM dream reports. *Sleep Res*. 2018 Apr;27(2):206-214
- Solms M. The neuropsychology of dreaming: a clinico-anatomical study. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates;1997.
- Gottesmann C. The development of the science of dreaming. *Int Rev Neurobiol*. 2010;92:1-29.
- Voss U, Holzmann R, Tuin I, Hobson JA (2009) Lucid dreaming: a state of consciousness with features of both waking and non-lucid dreaming. *Sleep* 32:1191-1200
- Wamsley EJ, Stickgold R. Dreaming and offline memory processing. *Curr Biol* 2010;20(23):R1010-13.



Uyku Yoksunluğu ve Etkileri

Prof. Dr. Oğuz Osman Erdinç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Uyku sırasında vücutta biyolojik ve fizyolojik işlevlerle ilgili çok sayıda değişiklik olur. Uyku ihtiyacını gidermek için gereken uyku süresi, artan uyku eğilimi ve bilişsel eksiklikler, uyku kısıtlamasının sağlık ve davranışsal işlevleri tehlikeye atıp atmayacağı konuları uzun süredir araştırılmaktadır.

ETİYOLOJİ

Uyku kaybının birçok nedeni vardır ve nedenler genellikle çok faktörlüdür. Bu nedenler obstrüktif uyku apne sendromu, insomni, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, parasomniler, duyu durum bozuklukları, psikoz ve diğer psikiyatrik, nörolojik ve bazı tıbbi durumlardır. Uyku yoksunluğuna katkıda bulunan herhangi bir faktör belirlenemezse varsayılan tanı birincil insomnidir. Birincil insomni en çok yaşlı nüfusta görülür. Yaşlandıkça uyku mimarisi değişir, delta (yavaş) dalga uykusu azalır ve daha hafif uyku evrelerinde geçirilen süre oranı artar, böylece uyku bölünmeleri sıklaşır.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Schoenborn ve Adams, insanların eskiye kıyasla artık daha az uyuduğunu bildirmişlerdir. Yirminci yüzyılın başlarında yetişkinler günde ortalama dokuz saat uyurken, 1980'lerde bu süre yedi saate düşmüştür. Günümüzde, 2010'larda ise ortalama olarak 10 yetişkinden üçü, günde yedi saatten az uyumaktadır (Schoenborn ve Adams, 2012). Normal uykunun sağlıklı bir yaşam sürmede oynadığı önemli rol göz önüne alındığında uyku yoksunluğu alanındaki çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ve Uyku Araştırmaları Derneği yetişkinlerde en uygun sağlık için gecede yedi saatten daha fazla uyumalarını tavsiye etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Araştırması'nın 2005-2008 yıllarına ait verilerin bir incelemesinde Amerikalı yetişkinlerin üçte birinden fazlasının kronik olarak yedi saatten daha az uyuduğunu bildirmiştir (CDCP, 2011).

Uyku yoksunluğu bireyler yaşlandıkça sıklığı giderek artan yaygın bir sorun olmaktadır. ABD ve dünya çapında yaşlı nüfusun oranı arttıkça uyku bozukluklarının prevalansı artacaktır. Bindiği gibi obstrüktif uyku apne sendromuna yol açan obezite gibi uyku kaybına ilişkin diğer nedenler de yaşla birlikte artış göstermektedir.

Bliwise ve arkadaşları, 50-65 yaş arası sağlıklı yetişkinlerde 1959 ve 1980 yılı anketleri arasında her 24 saatte yaklaşık bir saatlik uyku azalmalarını göstermiştir (Bliwise ve ark., 1992). Bu azalmadan sorumlu olduğu öne sürülen faktörler arasında artan çevresel ışık, sanayileşme, vardiyalı çalışan insan sayısı, televizyon ve radyonun kullanımı gibi çevresel ve kültürel değişiklikler yer almaktadır.

UYKU YOKSUNLUĞU ÇALIŞMALARINDA TARİHÇE

Toplam Uyku Yoksunluğu

İnsanlarda uyku yoksunluğu deneylerinden birini 1896'da Patrick ve Gilbert 90 saatlik uyku yoksunluğunun üç sağlıklı genç erkek üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada yürütmüştür

(Patrick ve Gilbert, 1896). Deneklerden biri deneyin sonunda 10 saat uyumasına izin verildiğinde tamamen ortadan kaybolan duyuusal yanılsamalarından söz etmiştir. Tüm denekler uyanık kalmakta zorlanmış ancak uyumalarına izin verildikten sonra tümü kendilerini tamamen zinde ve dinlenmiş hissetmişlerdir.

1965'te dikkat çekici bir deney yapılmıştır. On yedi yaşındaki Kaliforniya Üniversitesi öğrencisi Randy Gardner, uyanık kalmada yeni bir dünya rekoru kırmaya çalışmıştır. Dement, deneyin sonraki bölümünde onu gözlemlemiştir (Dement, 1974). Gardner, 264 saat 12 dakika uyanık kalmış ve ardından 14 saat 40 dakika kadar uyumuştur. Uyandığında tamamen iyileşmiştir.

Kısmi Uyku Yoksunluğu

Kısmi uyku yoksunluğundan örneğin uykuyu 2-3 ay boyunca günde 4,5-5,5 saat ile sınırladıktan sonra ruh hali ve performans ölçümlerine göre performansta düşük motivasyonla ilişkili olabilecek sadece minimal eksiklikler bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalar tam ve kısmi uyku yoksunluğunun insanlarda zararlı etkiler yarattığını kesin olarak kanıtlamıştır.

Bu uyku yoksunluğu deneyleriyle ilgili önemli bir sorun stres faktörünün devreye girmesidir. Bu nedenle bu deneyler insanda ideal uyku yoksunluğu koşullarını yeniden oluşturamayabilir.

Seçici Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movements, REM) Uykusu Yoksunluğu

Dement, REM uykusu yoksunluk deneylerini 1960'larda gerçekleştirmiştir (Dement, 1960). Deney sırasında polisomnografik (PSG) kayıtlarda REM uykusu başlangıcı gösterildiği an denek beş dakika boyunca uyanık tutulmuştur. PSG sonuçları REM uykusu basıncının arttığını, yani ardışık gecelerde REM uykusunun daha erken ve daha sık başladığını ve telafi geceleri sırasında REM uykusu yüzdesinin nicel artışı olan REM uykusu 'rebound'unu göstermiştir.

Benzer bulgular tekrarlanmış, ancak Dement'in üçüncü gözlemi olarak öne sürdüğü REM uykusu yoksunluğunun ardından psikotik bir reaksiyonun ortaya çıkışı daha sonraki araştırmalarda tekrarlanmamıştır (Agnew Jr ve ark., 1967).

REM Olmayan (Non-REM, NREM) Uyku Evresi Yoksunluğu

Rechtschaffen ve Kales'in 1968'deki (Rechtschaffen ve Kales, 1968) skorlama kriterleri kullanılarak, Agnew ve arkadaşları art arda iki gece NREM-4 uyku evresi (yeni sınıflamaya göre NREM-3) uyku yoksunluğu oluşturmuştur (Agnew Jr ve ark., 1964). Bunu takip eden telafi gecesinde NREM-4 uykusunda artış olduğu bildirilmiştir. Bu grubun sonraki deneyleri iki önemli noktayı ortaya çıkarmıştır: (1) REM uykusu 'rebound'u, iyileşme geceleri sırasında NREM-4 uykusu 'rebound'undan daha belirgin ve önemlidir; (2) Bir kişiyi NREM-4 uykusundan mahrum bırakmak REM uykusu yoksunluğuna bırakmaktan daha zordur (Agnew Jr ve ark., 1967).

UYKU YOKSUNLUĞUNUN ETKİLERİ

Uyku ile ilgili durumlarla ilgili yayınlanan çok sayıda araştırma konuyla ilgili daha önce cevaplanmamış sorulara yeni bilgiler

ve açıklamalar eklemektedir. Daha önceki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda uyku yoksunluğu ve hastalıklar arasındaki ilişki bildirilmiş, ancak bu konuda bazı alanlarda yapılan çalışmalar verilerde kesin olmayan bazı tutarsızlıklar ortaya çıkarmıştır. Kronik uyku yoksunluğu akut uyku yoksunluğuna göre çok daha yaygın bir sorun olmasına rağmen bu konuda daha az çalışmalar yapılmıştır.

Çocuk ve Ergenler

Uyku yoksunluğunun yaş spektrumu boyunca etkileri vardır. Bir dizi çalışma uyku yoksunluğunun çocuklar üzerindeki etkilerini açıklamaya çalışmıştır. Fallone ve meslektaşları 6-12 yaşları arasındaki çocukları incelemişlerdir. Daha önce davranışsal veya akademik sorun yaşamamış öğrenciler arasında bile uyku yoksunluğu ile ilişkili akademik performans ve dikkat sorunları üzerinde doğrudan etkilene bulmuşlardır (Fallone ve ark., 2005).

Otizm spektrumlu çocuklarda uyku sorunu prevalansı % 40 ile % 86 arasında bildirilmiştir (Liu ve ark., 2006). Bozulmuş nöro-davranışsal işlevsellik ile yetersiz veya bozulmuş uyku arasındaki ilişki yetişkinlerde iyi çalışılmış olsa da çocuk ve ergenlerle ilgili literatür sınırlıdır. Bununla birlikte ergenlerde uyku bozuklukları aynı zamanda hafıza ve dikkat eksiklikleri ve akademik performansındaki düşüşlerle ilişkilendirilmiştir (Alhola ve Polo-Kantola, 2007).

İrk ve Etnik Gruplar

Alaşılmış uyku düzenlerinin ırk/etnik köken grubuna göre farklılık gösterip göstermediği konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ruiter ve meslektaşları Siyahiler/Afrikanlı-Amerikalıların Beyazlardan yaklaşık 28 dakika daha az polisomnografik uyku uyuduklarını bulan bir meta-analiz çalışması yürütmüş ve daha az yaşa da uyku yoksunluğu izlemişlerdir (Ruiter ve ark., 2011). Aktigrafik çalışmalar da ırksal/etnik grupların beyaz ırka göre daha kötü kalitede uyku uyuduklarını desteklemiştir.

Cinsiyet

Tüm yetişkin yaş gruplarında kadınların erkeklere göre daha yetersiz uyku süresi ve/veya uykusuzluk gibi sorunlar bildirdiği bulunmuştur (Zhang ve Wing, 2006).

Medeni Durum

Medeni durum ve uyku yoksunluğu çalışmalarında özellikle kadınların etkilendiğini ortaya konmuştur. Troxel ve arkadaşları orta yaşta kadınlar medeni durum ile birlikte yaşam öyküsü ve uyku arasındaki ilişkileri bulmayı amaçlayan boylamsal bir çalışma yürütmüştür (Troxel ve ark., 2010). Yazarlar çalışma sırasında eşleriyle birlikte yaşayan kadınların yalnız yaşayanlara göre daha iyi uyku kalitesine sahip olduğunu bildirmiştir.

Sürücü Kazaları

Araç sürücülerinde akut uykululuk hali yolcuların yaralanabileceği veya ölebileceği kaza riskini önemli ölçüde artırır. Uykulu durumda olan veya uykusuz kalan birey sayısı azaldığında veya kişiler gün içi saatlerde araç kullandıklarında trafik kazalarında azalma sağlanabilir. Bir olgu kontrol çalışması akut uykululuk ölçümleri ile yaralanmalı kaza riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Connor ve ark., 2002).

Toplumsal Kazalar

Uyku yoksunluğundan kaynaklanan yorgunluk durumu birçok büyük ulusal ve uluslararası felaketten sorumlu olabilir.

Alaska'daki Exxon Valdez petrol sızıntısı, 1986'da Sovyetler Birliği'nde Çernobil nükleer felaketi, Pennsylvania 3-Mile Adası'nda nükleer felakete yaklaşan durum, Hindistan'ın Bhopal kentinde

25,000 kişinin ölümüyle sonuçlanan gaz sızıntısı ve 1987'de Challenger uzay mekiği felaketlerinin, uykululuk durumu ve yorgunluk ile ilişkisi bilinmektedir (NCSDR, 1993).

Stres

Uykusuz kalan veya uykusuzluk yaşayan gençlerin agresyonları nedeniyle fiziksel kavgalara karışma olasılıkları oldukça yüksek bulunurken, intihar düşüncelerinin veya sigara, alkol ve esrar kullanımının da uykusuzlukla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (McK-night-Eily ve ark., 2011).

Mortalite

Rechtschaffen ve arkadaşları, kemirgenler ile tıbbi monitörizasyon cihazları kullanarak uykunun gerekliliğine dair kanıtlar sunmuşlardır (Rechtschaffen ve ark., 1983). On ile 30 gün boyunca uykusuz kalan sıçanlar gıda alımlarındaki artışa rağmen kilo verdikten sonra ölmüşlerdir. Sıçanlar ayrıca ısı kontrolünü kaybetmiştir. Sadece REM uykusundan yoksun bırakılan fareler daha uzun süre yaşamıştır. Etik nedenlerle insanlarda uzun süreli (haftalar ile aylar) tam uyku yoksunluğu deneyleri yapılamaz.

Nörotransmitter ve Nöromodülatörler

Mehta ve arkadaşları, uyku yoksunluğunda, beyindeki özellikle locus coeruleus (locus coeruleus, LC), korteks ve arka hipotalamusta hipokretin-A düzeyinde önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Yeterli miktarda uyunduktan sonra seviyelerin normale döndüğü görülmüştür. Beyinde bu nörotransmitterlerin farklı uyku evrelerinde dalgalanan seviyelerinin genel sağlık durumu ile ilişkili değişikliklerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Mehta ve ark., 2015).

Adenozin uykuyu, noradrenalin uyanıklığı düzenler. Bazal ön beyinde adenozin birikimi bazı nöronları ve bunun korteksle ilişkili alanlarını baskılar. Uykusuz bırakılmış fare modeli üzerinde yapılan bir deneyde kronik uyku yoksunluğunda adenozin ve noradrenalin reseptörlerinde uzun süreli değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu değişikliklerin uyku yoksunluğunda gözlemlenen bilişsel bozukluklara neden olabileceği görülmüştür (Kim ve ark., 2015).

Kardiyovasküler Sistem

Uyku yoksunluğu kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve etkileri oldukça önemlidir. 2008'deki Framingham Kalp Çalışması "Kalp Yaşı" olarak adlandırılan kavramı kullanmaya başlamıştır. Kalp yaşı topluma kardiyovasküler hastalık riskini anlatmanın en basit yolu olduğu inanılan bir kavramdır. Kalp yaşı kişiye özgü genel kardiyovasküler risk profilini açıklayan, bir kişinin kalp veya vasküler sistemine göre tahmin edilen yaşıdır. Kalp yaşı fazlalığı (KYF), kalp yaşı ile bireyin gerçek biyolojik yaşı arasındaki fark olarak tanımlanır. En düşük KYF gecede yedi saat uyuyan yetişkinlerde gözlenirken, yedi saatten daha az uyumanın artmış KYF ile ilişkili olduğu görülmüştür (Yang ve ark., 2018).

Otonom Sinir Sistemi

Uyku yoksunluğunu takiben kardiyak aritmilerin meydana geldiği bildirilmiştir. Kalp hızı değişkenliği (heart rate variability, HRV) kardiyak otonom kontrol için bir düzenleyicidir. Bir uyku yoksunluğu döneminden sonra önemli bir azalma göstermiştir. Statin, otonom sinir sistemini düzenleme işlevi görür ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Chen ve arkadaşları çalışmalarına aldıkları katılımcılara uyku yoksunluğundan 48 saat önce statin uygulamışlardır. HRV ve kardiyak aritmi üzerindeki etkileri araştırmışlardır. Bu çalışma uykudan yoksun bırakılan sağlıklı bireylerde statin kullanımının aritmiyi iyileştirebileceğini ileri sürmüştür (Chen ve ark., 2016).

Glikoz ve Lipit Metabolizması

Deng ve arkadaşları uyku yoksunluğu ile santral obezite ve metabolik sendromda anlamlı bir artış, yüksek açlık glikoz seviyesi, artmış kan basıncı ve yükselmiş trigliserit ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein, HDL) kolesterol seviyelerinde düşme arasında anlamlı bir ilişki bildirmişlerdir (Deng ve ark., 2017).

Ateroskleroz ve İskemi

Hem antiaterojenik hem de antienflamatuar fonksiyonlara sahip bir vazodilatör olan nitrik oksit aynı zamanda glikoz alımı ve insülin duyarlılığını düzenler. Kronik uyku kaybının fonksiyonel olmayan nitrik oksit aracılı endotele bağlı vazodilatasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu da birçok kardiyovasküler risk faktörüne neden olup, diyabet, hipertansiyon ve inme gibi hastalıklarla sonuçlanabilir. Aho ve arkadaşları, uzun süreli uyku yoksunluğunun bağışıklık yanıtlarını aktif hale getirerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğunu da göstermişlerdir (Aho ve ark., 2016).

Solunum Sistemi

Santral solunum sisteminin kontrolü, hava yolu direnci ve kas kasılmaları uyku ve uyanıklık durumlarında farklılıklar gösterir (McNicholas, 2000). Uyku yoksunluğu ile solunum bozuklukları arasındaki ilişki bir kısır döngü gibidir, genellikle neden-sonuç olgusu olarak gözlemlenir. Bozuk solunum koşullarının uyku kaybına yol açtığı ve uyku kaybının da solunum koşullarını zorladığı bir gerçektir.

Mikrobiyota ve Enflamasyon Üzerindeki Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası dengesinin bozulması (disbiyozu) hem periferik hem de merkezi enflamatuar süreçlere ve uyku yoksunluğu tarafından tetiklenen ve uyku kaybının zararlı sonuçlarını hafifletebilecek potansiyel müdahalelere yol açabilen bilişsel etkiliklere neden olabilir (Wang ve ark., 2021).

Bellek

Dikkatin bilişsel kontrolü, duygu düzenleme ve işleyen bellek, yönetici işlevler adı verilen bir dizi temel psikolojik sürecin parçasıdır. Yönetici işlevler ve uykusuzluk arasındaki ilişki üzerine yapılan bir Cochrane sistematik incelemesinde uykusuzluğun yönetici işlevler üzerinde özellikle çalışma belleği açısından olumsuz bir etki yarattığı belirtilmiştir (Ballesio ve ark., 2019).

Yetişkin fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada; altı saatten fazla uyku yoksunluğunun beynin bazı bölgelerinde (lateral hipotalamus, paraventriküler çekirdek, arkuat çekirdek ve mamiller cisimler) nöronal aktivitede değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Fifel ve ark., 2018).

Kognisyon

Uyku yoksunluğu kişinin dış uyaranlara anında tepki verme yeteneğini engeller. Tepkilerdeki azalma yetersiz psikomotor uyanıklığın yetersizliğine atfedilir. Psikomotor uyanıklık bilişsel süreçlerin bir parçasıdır. Zhang ve arkadaşları, psikomotor uyanıklık testini (psychomotor vigilance test, PVT) uyku yoksunluğunda canlı dikkat ve bilişsel kararsızlığı incelemek için kullanmıştır. Bu çalışmada uyku yoksunluğunun serebellar işlevlerin ve psikomotor uyanıklığın bozulmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Psikomotor uyanıklığı ve bilişsel kararlılığı azalmış bireyler günlük yaşam koşullarında görev performansını sürdürmekte güçlük çekebilir (Zhang ve ark., 2019).

Zhu ve arkadaşları her bireydeki ak madde farklılıklarının, uyku yoksunluğundaki bilişsel kararsızlık ile görülen PVT'deki farklılıklarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (Zhu ve ark., 2017).

Davranışsal Değişiklikler

Özellikle çocuklarda uyku yoksunluğu, uzun süreli etkisi olarak, davranış üzerinde ve plastisitede değişikliklere yol açabilir. Uyku beyin gelişimi ve sinaptik plastisitede çok önemli bir rol oynar. Miyelinizasyon, protein sentezi, hücrel temizlenme (detoksifikasyon) ve sinaps oluşumu gibi plastisitenin hücrel fonksiyonları uyku yoksunluğunda bozulur. Deneysel bir laboratuvar çalışmasında Sare ve arkadaşları, uyku yoksunluğunun farelerde sosyal ve davranışsal anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir (Sare ve ark., 2016).

Uyku yoksunluğunun duygusal kararsızlık ile ilişkili olduğu ve davranışsal inhibisyonu azalttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bireylerin uyku kaybıyla birlikte agresif davranış ve dürtüselliğin belirginleştiği gösterilmiştir (MacDonald ve ark., 2019).

Alzheimer Hastalığı

Kronik uyku yoksunluğu Alzheimer hastalığı (AH) için bildirilen bir risk faktörüdür. Zhao ve arkadaşları uykudan yoksun bırakılmış farelerin amiloid- β (A β) protein prekürsör yapımında değişiklikler gösterdiğini belirtmiştir. Kortikal A β plak birikiminin artması ve AH patogenezinin hızlanmasında kronik uyku yoksunluğunun önemli bir neden olabileceği görülmüştür (Zhao ve ark., 2017).

Tau birikiminin AH'deki nörodejenerasyon sürecini yönlendirdiği bilinmektedir. Hücre içi ve beyin omurilik sıvılarında tau düzeyinin uyku yoksunluğunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Holth ve ark., 2019).

Serebral İskemi / Reperfüzyon Üzerindeki Etkileri

Patyar ve arkadaşları kısa ve uzun uyku süresi ile inme geçirme riski arasında önemli bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca uyku yoksunluğunun nöroenflamasyonu arttıran ve iskeminin iyileşmesini bozan proenflamatuar sitokin yanıtlarını arttırdığını da bildirmişlerdir (Patyar ve Patyar, 2015).

Gastrointestinal Sistem

Uykudan yoksun bırakılmış farelerde melatonin seviyelerindeki azalma, proenflamatuar sitokin seviyelerinin yükselmesine ve antienflamatuar sitokinlerin azalmasına neden olmuştur. Bu değişikliklerin kolonda mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Uyku yoksunluğunun mide mukozasında akut bir enflamatuar tepkiye neden olduğu da bildirilmiştir (Ibarra-Coronado ve ark., 2017).

Uyku süresinde sürekli azalma ve gün içinde şekerleme saatlerinde artış, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Peng ve ark., 2017).

Uyku kaybı ile huzursuz bağırsak sendromu arasındaki ilişki de kanıtlanmıştır. Bu ilişkinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte ve açıklanamamaktadır. Noradrenerjik sinyal yolundaki değişikliklerin durumdan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle alfa 2-adrenoseptörler bu durum için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Yaoita ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir hayvan modeli çalışmasında REM uykusu yoksunluğu huzursuz bağırsak sendromunun artan gastrointestinal sistem hareketi semptomlarına katkıda bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda uykudan yoksun farelerin alfa2A-adrenoseptör işlevinde bir azalmaya sahip olduğunu da göstermiştir (Yaoita ve ark., 2018).

İmmünolojik bozukluklar

Uyku yoksunluğunun proenflamatuar belirteçleri arttırdığı kanıtlanmıştır. Bozulmuş uyku durumu ve uyku yoksunluğunda

C-reaktif protein (CRP) ve interlekin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar belirteçleri artmıştır (Irwin ve ark., 2016).

Uyku yoksunluğunda bulunan matür nötrofillerin düşük seviyeleri, uyku yoksunluğu ile enfeksiyonlara yatkınlık arasındaki bağlantıyı inceleme ihtiyacını ortaya koymuştur (Christoffersson ve ark., 2014).

Uyku yoksunluğunun genç erişkinlerde hücrel enflamasyona neden olduğu bildirilirken, yaşlı erişkinlerde uyku yoksunluğu enfeksiyöz hastalıkların kazanılmasına katkıda bulunan 'toll' benzeri reseptör-4'ün azalmasına neden olmuştur (Carroll ve ark., 2015).

Protein Fonksiyonları ve Genetik Bozukluklar

Trivedi ve arkadaşları uyku yoksunluğunun antioksidan, glutatyon, adenosin trifosfat (adenosine triphosphate, ATP), sistein ve homosistein seviyeleri üzerindeki etkisini ölçmüş ve bu parametrelerin uyku yoksunluğunu takiben önemli ölçüde azaldığını bulmuştur (Trivedi ve ark., 2017).

Uyku yoksunluğu moleküler düzeyde yani deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein düzeyinde değişikliklere neden olabilir. Gen transkripsiyonundaki ve protein sentezindeki bu değişiklikler sirkadiyen ritim düzensizliklerinde görülen bozukluklarla ilişkilidir (Liu ve Chen, 2019).

Kas İskelet Sistemi

Uyku yoksunluğu uykunun kalite düşüklüğünün özellikle orta yaşlı erkek ve kadınlarda osteopeni ve sarkopeni gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Lucassen ve ark., 2017).

Dermatoloji

Uyku yoksunluğunun artan proenflamatuvar sitokin düzeyine bağlı olarak deri enflamasyonunun şiddetlenmesine ikincil olarak sedef hastalığının (psöriyazis) erken evresini şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Yang ve ark., 2019).

Obezite

Amigdal ve ön insula gıdayla ilgili uyarıcıların çoğuna yanıt verir ve yemek arzusu duygusuna katkıda bulunur. En uygun şartlarda, uykuda amigdala ve insula en düşük düzeyde aktif olmaya devam eder. Uyku yoksunluğunda ön insulanın yüksek düzeyde aktif olduğu, ancak amigdaladaki aktivitenin normal kaldığı bulunmuştur (Katsunuma ve ark., 2017).

Uyku yoksunluğu, obezite ve insülin direnci için tetikleyici faktörlerden biridir. Son zamanlarda akut faz proteini serum amiloid A'nın (SAA) obezitede önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Akut enflamasyonda, SAA üretimi karaciğer ve yağ dokusunda artar. SAA büyüme faktörü benzeri bir özelliğe sahiptir ve ayrıca 'toll' benzeri reseptörlere bağlanabilir. Bir çalışmada iki gece uykusuz kalan sağlıklı bireylerde SAA'da bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. SAA düzeyindeki artışın sağlığa zararlı olduğu ve obezite ve insülin direncine yol açabileceği öne sürülmüştür (de Oliveira Filho ve ark., 2017).

Glikoz Homeostazi

Uyku yoksunluğu ile tip 2 diyabet, obezite, kalp hastalığı ve kanser arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Kecklund ve Axelsson, 2016).

Kortizol

Uyku yoksunluğunda yükseldiği tespit edilen serum kortizol seviyesi, zihinsel sağlığı önemli ölçüde etkilemekte ve manik bozukluğun patogenezinde muhtemelen rol oynamaktadır (Song ve ark., 2015).

Melatonin

Chen ve arkadaşları uyku yoksunluğunun kalsiyum ekspresyonundaki rolünü ve melatonin üretimi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma, uyku yoksunluğu sonrası önemli ölçüde azalmış kalsiyum ve epifiz sinyali, dolayısıyla melatonin üretimindeki azalmayı ve değişen metabolik fonksiyonu kanıtlamıştır. Ayrıca melatoninin uyku yoksunluğu olan çocuklarda metabolik eksiklikleri gidermek için bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (Chen ve ark., 2015).

Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal (HPA) Eksen

Kısa süreli uykunun artan kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bjorvatn ve ark., 2007). Bu etki HPA aktivasyonunun etkilerinden olan 24 saatlik kan basıncı değişkenliğine yansıtılabilir (Ayala ve ark., 2013).

Nefroloji ve Üroloji

Cheungpasitporn ve arkadaşları tarafından yürütülen en son metaanaliz, uyku yoksunluğunun böbrek hastalığının bir belirtici olan proteinüri riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (Cheungpasitporn ve ark., 2017).

Kanser

Uyku yoksunluğu ve prostat kanseri ile ilgili bazı epidemiyolojik çalışmalar bu ilişkiyle ilgili çeşitli ve çelişkili bulgular bildirmiştir (Gapstur ve ark., 2014). Diğer çalışmalar prostat kanseri ile uyku süresi veya kronik uyku yoksunluğu arasındaki ilişkiyi sorgulamaktadır.

Üreme Sistemi

İnsan üremesine ilişkin çalışmaları yürütmek etik açıdan ciddi sorunlar teşkil ettiğinden halen zordur. Deneysel hayvan çalışmaları özellikle erkek sıçanlarda uyku yoksunluğu ile ilişkili cinsel işlev bozukluklarına ilişkin çok sayıda bulgu vermektedir.

Alvarenga ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, uyku yoksunluğunun sıçanlarda spermatik fonksiyonun değişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Uykudan yoksun fare grubunun azalmış cinsel davranışa, daha düşük testosteron ve sperm canlılık düzeylerine sahip olduğu kanıtlanmıştır (Alvarenga ve ark., 2015).

Stres

Sosyal stresin NREM uykusu sırasında yavaş dalga aktivitesini etkilediği kanıtlanmıştır. Olini ve arkadaşları tarafından kronik stresin uyku üzerindeki etkilerini araştıran deneysel bir çalışmada, yetişkin farelerin 10 günlük kronik sosyal stres denemesine maruz kaldıktan sonra uykularında homeostatik düzensizlik sergilediği gösterilmiştir. Uykudan yoksun fareler NREM uykusu sırasında yavaş dalga aktivitesinde görüldüğü gibi artmış uyku ihtiyacı göstermişlerdir. Çalışma ayrıca uykudan yoksun farelerin iyileşme döneminde REM uykusu artışı gösterdiğini de ortaya koymuştur (Olini ve ark., 2017).

Depresyon Tedavisinde Uyku Yoksunluğu

İlgi çekici bir depresyon tedavi yöntemi günlük ritmi düzenlemek ve böylece depresif semptomları hafifletmek için hastanın bir veya daha fazla gece kasıtlı olarak uyanık kaldığı uyku yoksunluğu veya uyanma terapisi. Sistematik bir derlemede uyku yoksunluğunun depresyon tedavisindeki önemi incelenmiştir. Sonuçta, uyku yoksunluğunun depresyonun hızla giderilmesinde rolünün olabileceği, ancak kanıtların kesinliğinin düşük olduğu görülmüştür. Genel olarak yöntem iyi tolere edilebilir, ancak maniye geçiş riski vardır. Uyku yoksunluğu ile tedavi yöntemi düşük kanıt derecesine rağmen depresyonun hızlı bir şekilde giderilme-

sinde gelecekteki araştırmaların önemli bir parçası olabileceği görüşüne varılmıştır (Ioannou ve ark., 2021).

Glimfatik sistem

Uyku sürecinde devreye giren glimfatik sistem, ilginç bir beyin temizleme yöntemi olarak bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı beyinde dolaşır, interstisyel sıvıyla değiş-tokuş eder ve paravenöz yollar boyunca dışarı çıkarak interstisyel atıkları temizler (Lliff ve ark., 2012). Bu yıkama işlemi uyku sırasında artarken (Xie ve ark., 2013), uykusuzluk durumunda bozulur.

UYKU YOKSUNLUĞUNDA İYİLEŞME / DÜZELME

Uyku süresine sadece ekstrasından bir saat daha ilave etmenin uyku yoksunluğundan kurtulma oranını önemli ölçüde arttırabileceği açıktır. Dahası uyku kaybı ne kadar şiddetli olursa telafi uyku süresi o kadar uzatılmalı gibi görünmektedir.

Gündüz performans değişiklikleri, kronik uyku kısıtlaması veya arttırımı sırasında ve sonrasında telafi uykusunun incelendiği bir araştırmada çalışma sonunda en az süre uyuyan gruptakilerin gündüz performanslarında hız ve hatalar, telafi uykusunun ilk gecesinde ardından hızla düzelmiştir. Bu durum beynin kronik uyku kısıtlamasına uyum sağladığını göstermektedir. Hafiften orta dereceye kadar uyku kısıtlamasında bu adaptasyon düşük bir seviyede olmasına rağmen performansı dengelemek için yeterlidir. Bu uyarlanabilir değişikliklerin beynin operasyonel kapasitesini kısıtladığı ve normal uyku süresi dolduktan sonra birkaç gün devam ederek iyileşmeyi geciktirdiği varsayılmaktadır (Belenky ve ark., 2003).

Uykusuzluğun nörolojik etkilerini en aza indirebilmek için şu önerilere uyulmalıdır (Keenan ve Van Gundy 2021):

Beklenen uyku yoksunluğundan önce:

- Olası uyku bozukluklarını değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli
- Beklenen uyku kaybindan bir veya iki gece önce uzun süre uyumalı
- Gece vardiyasından önce profilaktik olarak şekerleme yapılmalı

Uzun süreli vardiya sırasında:

- Mümkünse stratejik şekerleme yapılmalı
- Özellikle çalışmalar sırasında mola vermek dikkat eksikliklerini azaltacaktır
- Uyanıklığı sürdürmek için vardiya başında parlak ışığı ve vardiya sırasında kısa ışık pozlamaları dikkate alınmalı
- Kafein alımına bağlı uyanıklığın 4-6 saat kadar sürdüğü unutulmamalı
- Modafinil veya armodafinil vardiyalı çalışma bozukluğu için kullanılabilir

Vardiya sonrası iyileşme uykusu:

- Vardiya sonrası iki ile üç gece uykunun süresi en az 8-10 saate kadar uzatılmalı
- Özellikle gün içinde uyuyorsa melatonin eklenebilir
- Uyuma ortamında gerekirse göz bantı veya kulak tıkacı kullanılarak odanın karanlık, serin ve sessiz olması sağlanmalı
- Reaktif süreler hatırlanmalı ve bilişsel işlevlerin yeterli iyileşme süresi tamamlanana kadar bozuk kalabileceği unutulmamalı.

UYKU YOKSUNLUĞU ÖLÇÜMÜ VE PSİKOMOTOR UYANIKLIK TESTİ

Uyku kaybı çalışmalarında en hassas ve yaygın olarak kullanılan bilişsel yöntemlerden biri uyanıklıkta dikkatlilik ölçüsü olan PVT'dir (Dinges ve ark., 1985). Çalışmalar, uyku yoksunluğunun,

mikro uykuları yansıttığı düşünülen PVT tepkisindeki yavaşlama ve hataları arttırdığını göstermiştir (Dorrian ve ark., 2005).

Uykusuzluğun neden olduğu hafif derecede performans değişikliklerini en iyi izleyen yöntemler, nöral durum göstergeleri (elektroensefalografi, elektrookülografi ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi) veya PVT gibi dikkat kararlılığının davranışsal göstergeleridir. PVT'nin kısmen telafi edici uyarımı önlediği ve diğer performans ölçümleri gibi yetenek ve öğrenme etkileriyle karıştırılmadığı için uyku kaybının en hassas ölçümleri arasında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PVT diğer yorgunluk algılama teknolojilerinin ölçüldüğü uyku kaybının nörodavranışsal sonuçları için sıklıkla altın standart bir ölçü olarak kullanılır.

UYKU YOKSUNLUĞU TEDAVİSİNDE YÖNETİM

Caydırıcılık ve Hasta Eğitimi

En iyi koruyucu tedavi hasta eğitimidir. Bir kişi kaliteli uykunun önem ve yöntemlerini anladığında, dinlenme büyük olasılıkla daha yüksek bir öncelik haline gelecektir. Hasta eğitimi, uygun uyku hijyeni ve kötü uykunun diğer yaygın nedenlerinden uzaklaşmayı içermelidir.

Sağlık Hizmetleri Ekibi Sonuçlarının İyileştirilmesi

Uyku kaybı genellikle kolayca tedavi edilebilen bir sağlık sorunudur. Sağlık çalışanlarının yapması gereken en önemli görev, rutin olarak hastalarda uyku ile ilgili olabilecek endişeleri taramaktır. Bir hastanın uyumakta güçlük çektiği tespit edildiğinde uygun tedavi başlanabilir.

Hem teşhis hem de tedavi için disiplinler arası bir yaklaşım yararlı olacaktır. Aile hekimi, psikiyatri uzmanları veya bir uyku bozukluğu uzmanının yardımına başvurulmalıdır.

Uyku Yoksunluğunda Tedavi

Bugüne kadar resmi bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, uyku kaybını tedavi etmenin birçok etkili yolu vardır. Uyku tedavisi üç genel yaklaşımdan oluşur: Davranış değişikliği, uyku hijyenini iyileştirme ve nedensel tıbbi ve psikiyatrik durumların tedavisi.

Uykuyu olumsuz etkileyen davranış alışkanlıklarını ortadan kaldırmak için hasta ile uygun uyku hijyeninin gözden geçirilmesi önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi, eşlik eden tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlıkların çoğu uyku sorununa katkıda bulunabilir. İlk iki tedavi seçeneği uyku zorluklarını çözmede başarısız olursa farmakoterapi düşünülebilir.

Klinisyen ilaçları önerirken tedbirli olmalıdır çünkü bunlar istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bazı ilaçlar çok yüksek dozlarda verilirse veya ilaç yarı ömrü çok uzunsa gündüz yorgunluğunu daha da kötüleştirebilir. Sakinleştirici ilaçlar zayıflamış uykuya neden olan koşulları da kötüleştirebilir.

Uyku kaybı değiştirilemeyen bir yaşam tarzının sonucuysa (örneğin, vardiyalı çalışma), bireylerin tetikte kalmasına yardımcı olmak için belirli davranış ipuçları vererek gündüz aşırı uykululuk hali ele alınabilir.

Kafein, modafinil, armodafinil ve metilfenidat gibi uyanıklığı destekleyen ilaçlar tercih edilen ilk seçeneklerdir. Şu anda modafinil ve armodafinil vardiyalı çalışma bozukluğu için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan tek ilaçtır.

KAYNAKLAR

- Agnew Jr HW, Webb WB, Williams RL. Comparison of stage four and 1-REM sleep deprivation. *Percept Mot Skills*. 1967;24:851.

- Aho V, Ollila HM, Kronholm E, et al. Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. *Sci Rep*. 2016;6:24828.
- Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric Dis Treat*. 2007;3(5):553-567.
- Alvarenga TA, Hirotsu C, Mazaro-Costa R, Tufik S, Andersen ML. Impairment of male reproductive function after sleep deprivation. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1355-1362.
- Ayala DE, Moya A, Crespo JJ, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):99-115.
- Ballesio A, Aquino MRJ, Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive functions in insomnia disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Front Psychol*. 2019;10:101-119.
- Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*. 2003;12(1):1-12.
- Bliwise DL, King AE, Harris RB. Prevalency of self-reported poor sleep in a healthy population aged 50-65. *Soc Sci Med*. 1992;34:49-55.
- Bjorvatn B, Sagen IM, Oyane N, et al. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. *J Sleep Res*. 2007;16(1):66-76.
- Carroll JE, Carrillo C, Olmstead R, et al. Sleep deprivation and divergent toll-like receptor-4 activation of cellular inflammation in aging. *Sleep*. 2015;38:205-211.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Effect of short sleep duration on daily activities - United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(8):239-242.
- Chen WR, Liu HB, Sha Y, et al. Effects of statin on arrhythmia and heart rate variability in healthy persons with 48-hour sleep deprivation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003833.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Gonzalez-Suarez ML, et al. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:991-996.
- Christofferson G, Vågesjö E, Pettersson US, et al. Acute sleep deprivation in healthy young men: impact on population diversity and function of circulating neutrophils. *Brain Behav Immun*. 2014;41:162-172.
- Connor J, Norton R, Ameratunga S, et al. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *BMJ*. 2002;324(7346):1125-1130.
- Dement WC. *Some must watch while some must sleep*. WH Freeman, San Francisco, 1974.
- Dement WC. The effect of dream deprivation. *Science*. 1960;131:1705.
- Deng HB, Tam T, Zee BC, et al. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults: a population-based cohort study. *Sleep*. 2017;40(10):zsx130.
- Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 1985;17:652-655.
- Dorrian J, Rogers NL, Dinges DF. Psychomotor vigilance performance. Neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: *Sleep deprivation*. Kushida C (ed). Marcel Dekker, New York, 2005;39-70.
- Fallone G, Acebo C, Seifer R, Carskadon MA. Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings. *Sleep*. 2005;28(12):1561-1567.
- Fife K, Meijer JH, Deboer T. Long-term effects of sleep deprivation on neuronal activity in four hypothalamic areas. *Neurobiol Dis*. 2018;109:54-63.
- Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Prev Med*. 2014;46:S26-33.
- Holth JK, Fritsch SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*. 2019;363:880-884.
- Ibarra-Coronado EG, Perez-Torres A, Pantaleon-Martínez AM, Velázquez-Moctezuma J, Rodríguez-Mata V, Morales-Montor J. Innate immunity modulation in the duodenal mucosa induced by REM sleep deprivation during infection with *Trichinella spiralis*. *Sci Rep*. 2017;7:45528.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Trans Med*. 2012;4(147):147ra11.
- Ioannou M, Wartenberg C, Greenbrook JVT, et al. Sleep deprivation as treatment for depression: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(1):22-35.
- Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatr*. 2016;80:40-52.
- Kim Y, Elmenhorst D, Weissaupt A, et al. Chronic sleep restriction induces long-lasting changes in adenosine and noradrenaline receptor density in the rat brain. *J Sleep Res*. 2015;24:549-558.
- Liu H, Chen A. Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunction. *Life Sci*. 2019;219:231-237.
- Liu X, Hubbard JA, Fabes RA, Adam JB. Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child psychiatry and human development*. Winter. 2006;37(2):179-191.
- Lucassen EA, de Mutsert R, le Cessie S, et al. NEO study group. Poor sleep quality and later sleep timing are risk factors for osteopenia and sarcopenia in middle-aged men and women: the NEO study. *PLoS One*. 2017;12:e0176685.
- Keenan L, Van Gundy K. The Neurological Consequences of Sleep Deprivation. In: *Sleep Neurology: A Comprehensive Guide to Basic and Clinical Aspects*. DelRosso LM, Ferri R (eds). Springer Nature Switzerland AG, 2021; 45-55.
- MacDonald KJ, Lustig KA, Geniole SN, McCormick CM, Kimberly AC. Sleep restriction alters reactive aggressive behavior and its relationship with sex hormones. *Aggress Behav*. 2019;45:193-205.
- McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, Croft JB, Presley-Cantrell L, Perry GS. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. *Prev Med*. 2011;53(4-5):271-273.
- McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest*. 2000;117:485-535.
- Mehta R, Khanday MA, Mallick BN. REM sleep loss associated changes in orexin-A levels in discrete brain areas in rats. *Neurosci Lett*. 2015;590:62-67.
- National Commission on Sleep Disorders Research (NCSDR); United States. Department of Health and Human Services. *Wake up America*. National Commission on Sleep Disorders, Washington, DC, 1993-1995.
- Olini N, Rothfuchs I, Azzinnari D, Pryce CR, Kurth S, Huber R. Chronic social stress leads to altered sleep homeostasis in mice. *Behav Brain Res*. 2017;327:167-173.
- Patrick GA, Gilbert JA. On the effects of loss of sleep. *Psychol Rev*. 1896;3:469-483.
- Patyar S, Patyar RR. Correlation between sleep duration and risk of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:905-911.
- Peng K, Lin L, Wang Z, et al. Short sleep duration and longer daytime napping are associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *J Diabetes*. 2017;9:827-836.
- Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC, 1968.
- Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, Winter JB. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*. 1983;221:182-184.
- Ruiter ME, Decoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Normal sleep in African-Americans and Caucasian-Americans: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2011;12(3):209-214.
- Sare RM, Levine M, Hildreth C, Picchioni D, Smith CB. Chronic sleep restriction during development can lead to long-lasting behavioral effects. *Physiol Behav*. 2016;155:208-217.
- Schoenborn CA, Adams PF. *Health behaviours of adults: United States, 2005-2007*. National Center for Health Statistics; 2012.

- Trivedi MS, Holger D, Bui AT, Craddock TJ, Tartar JL. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. *PLoS One*. 2017;12:e0181978.
- Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Marital/cohabitation status and history in relation to sleep in midlife women. *Sleep*. 2010;33(7):973-981.
- Wang Z, Chen WH, Li SX, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation. *Mol Psychiatry*. 2021; [Epub ahead of print].
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377.
- Yang Q, Durmer JL, Wheaton AG, Jackson SL, Zhang Z. Sleep duration and excess heart age among US adults. *Sleep Health*. 2018;4:448-455.
- Yaoita F, Muto M, Murakami H, et al. Involvement of peripheral alpha-2A adrenoceptor in the acceleration of gastrointestinal transit and abdominal visceral pain induced by intermittent deprivation of REM sleep. *Physiol Behav*. 2018;186:52-61.
- Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93.
- Zhang Y, Yang Y, Yang Y, et al. Alterations in cerebellar functional connectivity are correlated with decreased psychomotor vigilance following total sleep deprivation. *Front Neurosci*. 2019;13:134.
- Zhao HY, Wu HJ, He JL, et al. Chronic sleep restriction induces cognitive deficits and cortical beta-amyloid deposition in mice via BACE1-antisense activation. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:233-240.
- Zhu Y, Wang L, Xi Y, et al. White matter microstructural properties are related to inter-individual differences in cognitive instability after sleep deprivation. *Neuroscience*. 2017;365:206-216.

