

59396

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**UYKU YOKSUNLUĞUNUN SAĞLIKLI İNSANLARDA
PERİFERAL İMMÜN SİSTEM PROFİLİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. LEVENT ÖZTÜRK

İSTANBUL - 1997

Bana sabırlı ve dürüst çalışma ilkelerini öğreten anne ve babama;

Fizyoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince sağladığı özgür, hoşgörülü ve dinamik çalışma ortamıyla ve sürekli desteğiyle beni yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Lütfi Çakar'a;

Tez çalışmalarım süresince, Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Araştırmaları Laboratuvarı'nın imkanlarından yararlanmamı sağlayan, en zor anlarda ortaya koyduğu bilimsel kararlılığı ve manevi desteği ile her zaman motivasyon kaynağı olan hocam Doç. Dr. Hakan C. Kaynak'a;

Tez konusunun olgunlaşmasında son derece faydalandığım, manevi desteğini ve bilimsel görgüsünü esirgemeyen, Fizyoloji Ailesi'ne katılmaya karar vermemde önemli desteğini gördüğüm Doç. Dr. H. Oktay Seymen'e

Zahmetli immünoloji tetkiklerinin yapılmasında ve sonuçların değerlendirilmesinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAM) İmmünoloji Laboratuvarı ekibine ve öğretim üyesi sayın Yar. Doç. Dr. Günnur Deniz'e;

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim ve asistanlığım süresince bilgi, görgü ve tecrübelerine her zaman başvurduğum Anabilim Dalı'mız değerli öğretim üyelerine;

Uyku konusu ile tanışmamı sağlayan ve beraber çalıştığımız süre içinde yakın dostluğunu kazanmaktan mutluluk duyduğum değerli meslektaşım, Dr. Alper Hasanoğlu'na;

teşekkür ederim.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM
DOKÜMANTASI**

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	2
Genel Bilgiler	4
Uyku Uyanıklık Siklusu.....	4
Uyku Regülasyonu.....	8
Uyku Yoksunluğu.....	17
Uyku/Uyanıklık Sisteminin İmmün Sisteme Etkileri...23	
Gereç ve Yöntemler	28
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç	42
Summary	47
Özet	49
Kaynaklar	51

GİRİŞ VE AMAÇ

Modern uyku fizyolojisi, 1953 yılında Aserinsky ve Kleitman'la başlamıştır (8). Fakat bu gizemli fenomen, insanlık tarihinin başlangıcından itibaren her dönemde ilgi çekmiştir.

Batılı kaynaklara baktığımız zaman, ilk yazılı eser olan Homeros'un İliada adlı destanında, uykunun "tüm insanların ve tanrıların tanrısı" olarak tanımlandığını ve bir çok defa Uyku ve Ölüm (Hypnos ve Thanatos) kelimelerinin yanyana geçtiğini görmekteyiz (132). Tıbbi açıdan ele alındığında, ilk uyku tanımlamalarını "Corpus Hippocraticum" da buluyoruz. M.Ö. 5 ve 4. yüzyıllarda kaleme alınan bu tıbbi derlemede, "uykuda kan, vücudun iç bölgelerine akar" ya da "uyanırken insanın dışı sıcak, içi soğuktur; uykuda ise tam tersi olur" şeklinde tanımlar görülmektedir (132).

Uyku ve algılama arasında bağlantı kurarak ilk sistematik yaklaşımı getiren Aristo'dan bu yana geçtiğimiz yüzyıla kadar uyku mekanizmaları ve işlevleri konusunda hiçbir bilimsel gelişme sağlanamamıştır. Bu yüzyılın başında, uykusuz bırakılan köpeklerden elde ettikleri serumun, normal köpeklerde uykuyu başlattığını gösteren Legendre ve Pieron, dikkati endojen uyku faktörlerine çekmiştir (71).

1929'da beyinin elektriksel aktivitesini kayıt etmeyi başaran Hans Berger, uyku araştırmalarının vazgeçilmez bir değerlendirme aracı olan elektroensefalografi (EEG)'yi uygulama alanına sokmuştur (18). Bu tarihten sonra yapılan bir seri kritik çalışmada, uykunun beyin sapı tarafından kontrol edildiği yönünde önemli kanıtlar sağlanmıştır. 1930'lu yıllarda Belçikalı fizyolog Frederic Bremer, kedilerde hipotalamus, talamus ve korteksi, beyinin diğer bölümlerinden ayırarak hazırladığı izole ön beyinde (*Cerveau isolé*), beyin sapı işlevinin ortadan

kalktığını ve EEG'de sürekli bir uyku paterninin oluştuğunu göstermiştir (19). 1944'te İsveçli fizyolog Walter R. Hess, talamusun elektrikle uyarılmasının uykuyu indüklediğini göstermiştir (49). Bu sonuçlar, uykunun beyinde bir aktivite kaybı sonucu değil, fakat nöral aktivitenin değişmesiyle oluştuğu düşüncesini doğurmuştur. Moruzzi ve Magoun'un 1949'da beyin sapının elektrikle uyarılmasının EEG'de desenkronizasyon ve davranışsal uyanıklığa yol açtığını göstermeleri ve "*ascending reticular activating system*" i tarif etmeleri, uyku mekanizmalarını açıklamada bir dönüm noktası olmuştur (87). Böylece uyku ve uyanıklık arasındaki farkın, beyin sapının intrinsek aktivitesine bağlı olduğu görülmüştür.

1953'te Aserinsky ve Kleitman, uykuda görülen EEG aktivasyon periyotlarının, hızlı göz küresi hareketleriyle ve rüya görme ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (8). Bu göz hareketleri, uykunun REM ve non-REM olarak iki ana evreye ayrılmasında temel olmuştur. Takip eden yıllarda, Dement ve Kleitman'ın yoğun EEG çalışmalarıyla uyku, önce REM ve non-REM; daha sonra da nonREM (evre 1-2-3-4) olmak üzere toplam beş döneme ayrılmıştır (31). Rechtschaffen ve Kales tarafından önerilen kriterlere göre de uyku evrelerinin değerlendirilmesi ve terminoloji standardizasyonu sağlanmıştır (102).

Günümüzde, medikal ve psikiyatrik nedenlerle olduğu kadar, yaşam koşulları nedeniyle de (gece nöbetleri, vardiyalı çalışma, jet-lag sendromu vs) her gün milyonlarca insan uykusuzluğun etkilerine maruz kalmaktadır (35). Uykusuzluğun insanları infeksiyöz hastalıklara karşı duyarlı hale getirdiği konusunda yaygın bir inanış olmasına rağmen, uykusuzluğun immün sistem üzerine etkilerini araştırmaya yönelik laboratuvar çalışmaları birkaç taneyi geçmemektedir. Bu çalışma, insanlarda 48 saat uyku yoksunluğunun periferal immün profil üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

UYKU-UYANIKLIK SİKLUSU

Basit bir tanıma göre uyku, algısal olarak çevreden ayrılma ve çevreye karşı yanıtızlılıkla belirlenen, geri dönüşümlü, davranışsal bir durumdur. Uykunun, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin kompleks bir karışımı olduğu da doğrudur. Uyku genellikle yatış postürü, sessizlik, gözlerde kapanma ile birlikte. Alışılmadık durumlarda, uyku süresince diğer davranışlar da görülebilir. Bunlar arasında uykuda yürüme, konuşma, dış gıcırdatma ve diğer fiziksel aktiviteler sayılabilir (14).

Uyku ile birlikte iki ayrı durum tanımlanmıştır. Bunlar hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (Rapid Eye Movement) uyku ve bunların olmadığı NREM uykudur. NREM uyku mental aktivite yokluğu ile birlikte ve EEG değişiklikleri temel alınarak dört evreye ayrılır. NREM uykuda görülen EEG paterni sıklıkla senkron olarak tanımlanır; uyku içcikleri, K kompleksleri ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar gibi karakteristikleri vardır. NREM uykudaki dört evre, uyku derinliği ile sıklıkla paralellik gösterir. Uyanma eşiği, evre 1' de en düşük, evre 4' de ise en yüksektir.

REM uyku ise EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketleri ile tanımlanır. REM uyku genelde evrelere ayrılmaz; fakat bazı araştırmalarda tonik ve fazik tip REM dönemi ayırılır. Tonik ayrımı birbirinden sessiz aralarla ayrılan, demetler halinde görülme eğilimli, kısa süreli olaylara dayanır. Kedilerde REM uyku fazik aktivitesi, Pontogenikülooksipital (PGO) dalgalar, hızlı göz hareketleri, distal kas seğirmeleri ve orta kulak kas aktivitesi gibi olaylarla özetlenir. PGO dalgaları genellikle insanlarda saptanamaz. Bu nedenle REM uyku fazik aktivitesinin insanlarda en sık kullanılan belirleyicisi hızlı göz hareketi

patlamalarıdır. İnsan REM uykusunun mental aktivitesi rüya görme ile birliktedir. Beyin sapı mekanizmaları yoluyla spinal motor nöronların inhibisyonu, REM uykuda postüral motor tonusunun baskılanmasını düzenler. REM uykunun bir kısa tanımı da **felçli bir vücutta yüksek derecede aktif bir beyin** şeklindedir (14).

Uykunun Başlama Anının Belirlenmesi

Normal erişkin insanlarda uyku, NREM ile başlar. Sağlıklı insanda uykunun bu temel kuralı, son derece güvenilir bir bulgudur ve patolojik uykunun ayrılmasında önemli bir kriteri oluşturur. Örneğin, uykuya REM ile giriş, narkolepsi hastalarının diagnostik bir bulgusudur.

Uyku başlangıcının kesin olarak gösterilebilmesi, uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Ancak bunu tanımlayacak bir ölçüm henüz bulunamamıştır. Bugün için, uyku değerlendirilmesinde genellikle üç temel polisomnografik ölçüm kullanılmaktadır. Bunlar: elektromiyografi (EMG), elektrookülografi (EOG) ve elektroensefalografi (EEG) teknikleridir.

Uyku yaklaştıkça EMG düzeyleri kademeli bir düşüş gösterir. Ancak EMG'de uykunun başlangıcını gösterebilecek herhangi bir işaret belirmez. Dinlenme halindeki bir kişinin EMG'si de uykudakinden ayırd edilemeyebilir. EOG'de, uyku yaklaştıkça yavaş ve çoğunlukla asenkronize göz hareketlerini belirten değişiklikler ortaya çıkar. EEG değişiklikleri başladığında, bu yavaş göz hareketleri kaybolur. Bazen bu yavaş göz hareketlerinin görülmesi, kişinin uykuya girmek üzere olduğunu gösterebilir. En basit olarak EEG, belirgin ritmik alfa (8-13 cps) aktivitesinden, özellikle oksipital bölgede görülen düşük voltajlı karma frekanslı paterne döner (Evre 1). Bu EEG değişikliği, yavaş göz hareketleri başladıktan saniyeler veya dakikalar içinde ortaya çıkar. EEG' de evre 1 paterninin görülmesi, her zaman uyku başlaması ile birlikte olmayabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, uykunun başlangıcı için özgün EEG bulgularını; **K kompleksi** veya **uyku içcikleri'** ni görmek isterler (Evre 2). Uyanıklık durumunda bir dalgalanma olduğu için, bunlar da kesin uykuya başlama kriterleri olarak alınamaz.

Yine de, evre 1 EEG değişiklikleri ve yavaş göz hareketlerinin görülmesi, uykuya geçiş olarak kabul edilmektedir.

İlk Uyku Siklusu ve NREM/REM döngüsü

Genelde uyku paterninde kadın erkek farkı görülmez. Normal erişkinlerde, uykuya NREM dönemi ile girilir. REM'e girmek için en az 80 dakika ya da daha uzun bir süre gerekir. Daha sonra 90 dakikalık periyotlarla NREM ve REM uyku, siklik olarak alterne eder.

Uygunun ilk siklusu yaklaşık olarak 1-7 dakika süren evre 1 ile başlar. Evre 1 süresince, kişiye yavaşça adıyla seslenmek, hafifçe dokunmak ya da bir kapının kapanması gibi uyarılar uykuyu böler. Evre 1 uykuda uyanma eşiği çok düşüktür. Başlangıçta uyanıklıktan uykuya geçiş işlevinin yanı sıra gece boyunca geçiş evresi olarak da görülür.

Evre 2 NREM uyku, EEG'de uyku içcikleri veya K kompleksleri ile belirlenir. Evre 1'i takiben devam eder ve 25 dakika kadar sürer. Evre 2'de uyandırmak için daha yoğun bir stimulus gerekir. Evre 1'de uyanıklık oluşturabilen uyaran şiddeti, evre 2'de sıklıkla K kompleksine neden olur; fakat uyandırmaz. Evre 2 uyku ilerledikçe, kademeli olarak yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi görünmeye başlar. Yüksek voltaj ($>75\mu\text{V}$), yavaş dalga (<2 cps) aktivitesi %20-50 arasına eriştiğinde 'evre 3' olarak adlandırılır. İlk siklusta evre 3 uyku genellikle birkaç dakika sürer ve hemen evre 4 uyku gelir. Yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi %50'yi geçtiği zaman 'evre 4 NREM uyku' adını alır. İlk siklusta genellikle 20-40 dakika sürer. Araştırmacılar genellikle evre 3 ve 4 uykuyu beraberce yavaş dalga uykusu (SWS: slow wave sleep), delta uykusu veya derin uyku olarak adlandırırlar (14).

Uyku, ilerledikçe hafifler ve 5-10 dakikalık bir evre 2'den sonra ilk REM dönemine girilir. İlk siklustaki REM dönemi genellikle 1-5 dakika gibi kısa bir zaman sürer. NREM ve REM uyku, gece boyunca siklik olarak alterne ederler. REM uyku epizotları gece boyunca uzayarak devam eder. NREM uykuda ise evre 3-4 yavaş dalga uykusunun yerini giderek evre 2 uyku alır. İlk NREM-REM uyku siklusu yaklaşık 70-100 dakika sürer; ikinci ve sonraki sikluslar yaklaşık 90-120 dakika arasında değişir. Tüm gece göz önüne alındığında bir NREM-REM siklusu yaklaşık 90 dakika sürer. Uygunun ilk üçte birlik bölümünde NREM SWS uykusu dominanttır. REM uyku ise son üçte birlik bölümde en büyük olmaya eğilimlidir. Bu

dönemde ayrıca REM' e geçişlerde, birkaç saniye süren uyanıklıklar da olur; fakat bunlar, sabah uyanınca hatırlanmazlar.

Uykunun Makroorganizasyonu ile İlgili Genel Kurallar

1. Uykuya NREM'le girilir.
2. NREM ve REM uyku 90 dakikalık periyotlarla dönüşüm gösterir.
3. Gecenin ilk üçte birlik bölümünde SWS baskınlığı vardır.
4. REM uyku son üçte birlik bölümde dominant hale geçer.
5. Uyku arasında gece boyunca uyanma, yaklaşık %5 süreyi alır.
6. Uykunun %2-5' i evre 1' dir.
7. %45-55' i evre 2'dir.
8. %3-8' i evre 3; %10-15'i evre 4'tür.
9. Uykunun %75-80'ini NREM uyku oluşturur.
10. REM uyku %20-25' tir ve 4-6 epizod halinde görülür.

UYKU REGÜLASYONU

Uyku regülasyonunu açıklamak amacıyla araştırmacılar tarafından sirkadyen, ultradiyen ve homeostatik modeller olarak gruplandırılan çeşitli modeller ileri sürülmüştür (16). Sirkadyen modellerin çoğu, uyku-uyanıklık siklusunun devinim özellikleri ve periyot farklılıklarından sorumlu olan birden fazla (multiple) osilatörün varlığını öne sürmektedir. Buna göre, osilatörlerin etkileşimi ile multimodal uyku-uyanıklık paternleri oluşur. Ultradiyen modeller, NREM ve REM uykunun siklik dönüşümünün, iki hücre grubunun resiprokal interaksiyonu ile sağlandığını savunmaktadır. Homeostatik modeller ise, uyanıklık süresince uyku dürtüsünün giderek arttığını ve uyuma ile azaldığını kabul eder; bundan “*Process S*” sorumludur. Uyku dürtüsünün süresi ise EEG yavaş dalga aktivitesine bağlıdır. Uyku regülasyonundan sorumlu olduğu öne sürülen bu üç temel proses, Şekil 1’de görülmektedir.

1. *Sirkadyen ritim modelleri (tablo 1)*

Ortak özellikleri birden fazla osilatör içermeleridir. Bu osilatörlerin etkileri, antrene koşullar altında çok azdır; fakat ‘free-run (bkz. Bölüm sonu)’ süresince belirgin hale gelebilir. Sirkadyen modellerin iki büyük sorunu vardır: (1) Memelilerde birden fazla osilatör olduğunu destekleyici kanıt yoktur. (2) Uyku regülasyonunun homeostatik yönü sirkadyen modellerle ele alınamaz; ek hipotezler gerekir (90).

2. *Ultradiyen (NREM-REM uyku siklusu) modeller (tablo 2)*

Bu model sınıfının belirleyici özelliği, hayvanlardan sağlanan nörofizyolojik bilgiden geliştirilmiş olmasıdır (78). Orijinal anatomik ve fizyolojik tahminlerin biraz modifiye edilmesine rağmen (80), NREM-REM uyku siklusunun iki nöronal sistemin ‘resiprokal interaksiyonu’ ile üretildiği görüşü devam etmektedir.

3. *Homeostatik Modeller (tablo 3)*

Uyku yoğunluğunun, uyku EEG’indeki yavaş dalga predominansı ile belirlendiği 1937 yılında gösterilmiştir (10). Webb ve Agnew, yavaş dalga uykusu ve bir önceki uyanıklık süresi arasındaki ilişkiyi gözlemişlerdir (124). Bu ilişki, Feinberg tarafından teorik bir çatı içine yerleştirilmiştir (39). “Uyku Homeostazi”

terimi, uyku regülasyonunun uyku-uyanıklık siklusuna bağımlı yönünü karakterize etmek için ileri sürülmüştür (17). İki-proses modeli, orijinal olarak sıçanlarda uyku regülasyonundan sorumlu model olarak düşünüldü (16). Bu modelde, *Process S* uyanıklık süresince yükselir ve uyku süresince düşer. Homeostatik değişken S, EEG'nin yavaş dalga aktivitesinden kaynaklanır. İnsanda uyku regülasyonunun çeşitli yönleri iki-proses modelinin kalitatif bir versiyonu ile açıklanmıştır (15). Bağımsız olarak özenle hazırlanmış bir kantitatif versiyon da, Daan ve Beersma tarafından kurulmuştur (26).

4. *Karma Modeller (tablo 4)*

Bu başlık altında özetlenecek olan modeller, ya uyku regülasyonu ile doğrudan ilişkili olmayan ritimlerin genel yapısıyla ilgili ya da spesifik olarak uyku regülasyonu ile ilgilidir. Wever (1985-87) birbirinden ayrı, fakat etkileşim içinde olan birkaç osilatörün varlığını (126, 127); Kawato ve arkadaşları (1982) uykunun başlamasından, sonlandırılmasından ve ısı regülasyonundan sorumlu, üç ayrı osilatör varlığını ileri sürmüşlerdir (58). Winfree (1983), iki proses modelinde olduğu gibi bir yaklaşımla, bir osilatör ve bir 'recovery process' in etkileşimi ile uyku başlaması ve sonlandırılmasının gerçekleştirildiğini kabul etmektedir (131). Strogotz (1986), uyku-uyanıklık ritminin internal desinkronizasyonu ve vücut temperaturünden, basit iki osilatör modelini sorumlu tutmuş (111); 'gated pace-maker' modelinde suprakiazmatik çekirdekteki iki grup hücrenin etkileşimi ile sirkadyen ritimlerin çeşitli özelliklerinin belirlendiği söylenmiştir (20, 21). Ayrıca, insanlarda uyku yapılanmasından sorumlu stokastik modeller de formüle edilmiştir (59). Son olarak, Nakao ve arkadaşları, kedilerde spesifik uyku evrelerinde nöronal aktivite dinamiklerinden sorumlu bir sinirsel ağ modeli ortaya koymuştur (91).

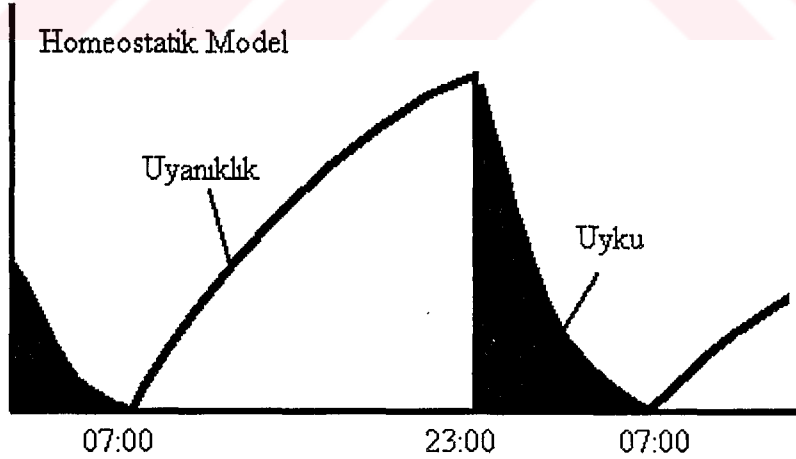
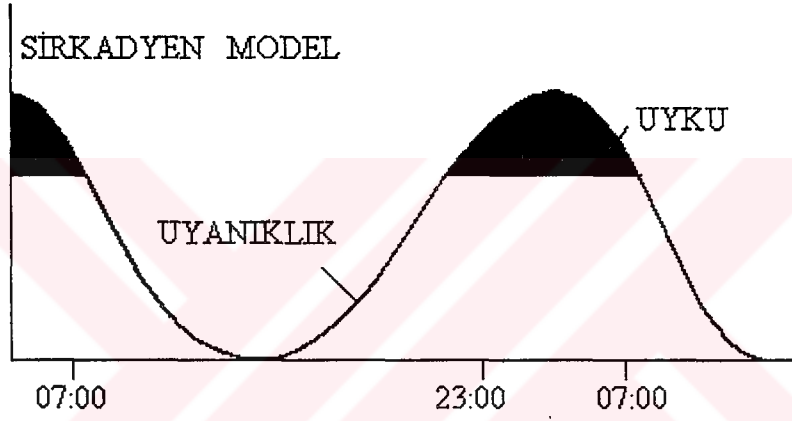
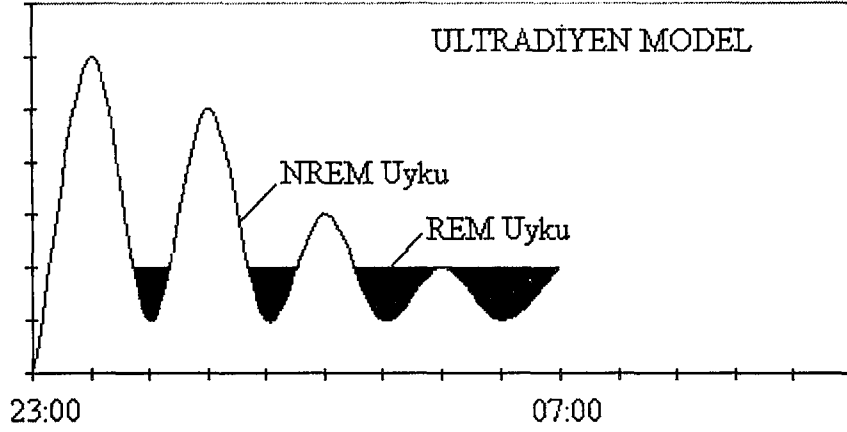
UYKU REGÜLASYONUNDA FARKLI MODELLERİN KOMBİNASYONU

Çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konulan değişik modeller, tek bir birleşik modelin parçaları gibi düşünülebilir (şekil 2). Uyku homeostat "modül" iki proses modeline uyar. SWS'nin NREM'deki siklik ultradiyen varyasyonu, uyku homeostatında iki proses modelinin son dönem yenilikleri ile gösterilmiştir (1). Buna rağmen REM tetikleme süreci, Van der Pol osilatöründen alınmamış, sınır döngülü resiprokal etkileşim modelinin (79) REM uyku osilatörü kullanılmıştır.

Şekil 2'de kombine modelin yapısı gösterilmiştir. Sirkadyen osilatör, diğer modüllerden girdi almaz. Yine de ışıktan etkilenebilir ve böylece dolaylı olarak uyku ve uyanıklık zamanlamasından da etkilenir. S ve C arasındaki etkileşim, uyku ve uyanıklığın zamanlamasını belirler (26).

Free-run: Bir kişinin, zaman konusunda herhangi bir ipucu verebilecek tüm göstergelerden izole edilerek, kapalı bir ortamda, her şeyi kendi isteğine bırakarak gözlenmesidir. Kişi istediği zaman yemek yer; istediği zaman ışığı kapatarak uyur; istediği süre uyanık kalabilir.





Şekil 1. Uyku regülasyonundan sorumlu tutulan üç temel proses.

Uyanıklık süresince uyku baskısını arttıran ve uyku süresince azaltan bir homeostatik proses; temelde önceki uyku ve uyanıklıktan bağımsız olan ve düşük ya da yüksek uyku isteği ile periyotların alternasyonunu tanımlayan saat-benzeri bir mekanizma, bir sirkadyen proses; ve uyku ile ortaya çıkan ve iki temel uyku evresinin (REM, NREM) alternasyonunu ayarlayan bir ultradiyen proses.

MODEL	TANIMLAMA
<p>E-M Modeli (Pittendrigh ve Daan 1976; Daan ve Berde 1978) Sirkadyen pace-maker'ı eşleşmiş iki osilatör oluşturur.</p>	<p>Kemirgenlerin sirkadyen istirahat-aktivite ritmi model alınmıştır. E-osilatörü, nokturnal kemirgende aktivite başlangıç dönemini kontrol eder. M-osilatörü, terminal aktivite dönemini kontrol eder. E hava kararmasıyla, M ise şafak sökmesiyle senkronizedir. Nörobiyolojik temel: iki ayrı osilatörün varlığı doğrulanmamıştır; fakat bilateral osilatörler için kanıtlar vardır (Beersma ve Daan 1992).</p>
<p>Dual sirkadyen pace-maker modeli (Beersma ve Daan 1992) Sirkadyen pace-maker'ı eşleşmiş iki osilatör oluşturur. E-M modelinin ayrıntılı bir şeklidir.</p>	<p>İki identik osilatörün aktivitesi söz konusudur. Işığa yanıt identiktir. Faz bağlantısındaki değişikliğe bağlı olarak ayrışma gerçekleşir. Osilatörlerden çıkan veriler aktivite olasılığını belirler. Nörobiyolojik temeli: Bir önceki gibidir. Fotoperiyoda uyum sorumlu tutulmamıştır.</p>
<p>Orijinal x-y modeli (Kronauer et al. 1982) İki Van der Pol osilatörü x ve y, birbirlerini "hız" tipi (velocity) eşleşme ile etkilerler. X'in y üzerine etkisi y'nin x üzerine etkisinden daha büyüktür.</p>	<p>"Güçlü" (x) sirkadyen osilatör, REM uykuyu, çekirdek vücut ısısını ve kortizol salınımını kontrol eder. "Zayıf" (y) sirkadyen osilatör, uyku-uyanıklık siklusunu kontrol eder. İki osilatör varlığı gösterilmemiştir. Orijinal modelde, uyku y'nin üçte ikilik kısmı ile birliktedir.</p>
<p>Gözden geçirilmiş x-y modeli (Kronauer 1990) x için Van der Pol osilatörü alınmıştır. Işığın kümülatif etkisi ve ışığa hassasiyetin sirkadyen düzenlenmesi söz konusudur.</p>	<p>Işığın predominant etkisi x üzerinedir. Sirkadyen ritim amplitüdünün üzerine ışık pulslarının etkili olduğu düşünülür. Bu modelde insan sirkadyen sisteminin, sıfır amplitüd noktasına geçiş zorluğu ele alınır.</p>
<p>Üç osilatör modeli (Kronauer 1987a) y osilatörü, y_1 ve y_2 olarak iki identik alt bölüme ayrılmıştır. x-y modelinden türetilmiştir</p>	<p>İnsan bimodal uyku paternine ait "ayrık-desinkroni" paternleri düşünülmüş ve kemirgenlerin istirahat aktivite ritminin ayrışma paternleri kullanılmıştır. y_1 ve y_2'nin nörobiyolojik temeli belirtilmemiştir.</p>

Tablo 1. İki ve üç osilatörlü sirkadyen ritim modelleri

MODEL	TANIMLAMA
<p>Resiprokal interaksyon modeli (McCarley ve Hobson 1975) NREM-REM uyku siklusu, beyin sapında self eksitator ve self inhibitör bağlantılarla eşleşmiş iki hücre popülasyonu tarafından üretilir</p>	<p>Kedilerde FTG (Fastigial tegmental jiganosellüler) saha hücrelerinin kolinerjik deşarj hızına benzetilmiştir.</p>
<p>Limit döngü resiprokal interaksyon modeli (McCarley ve Massaquoi 1986, 1990) NREM-REM hücre siklusu iki hücre grubunun resiprokal interaksyonu ile üretilir.</p>	<p>Önceki modelin ana özellikleri korunmuştur; fakat başlangıç koşullarından bağımsız, stabil bir sınır döngü osilasyonu düşünülmüştür.</p>

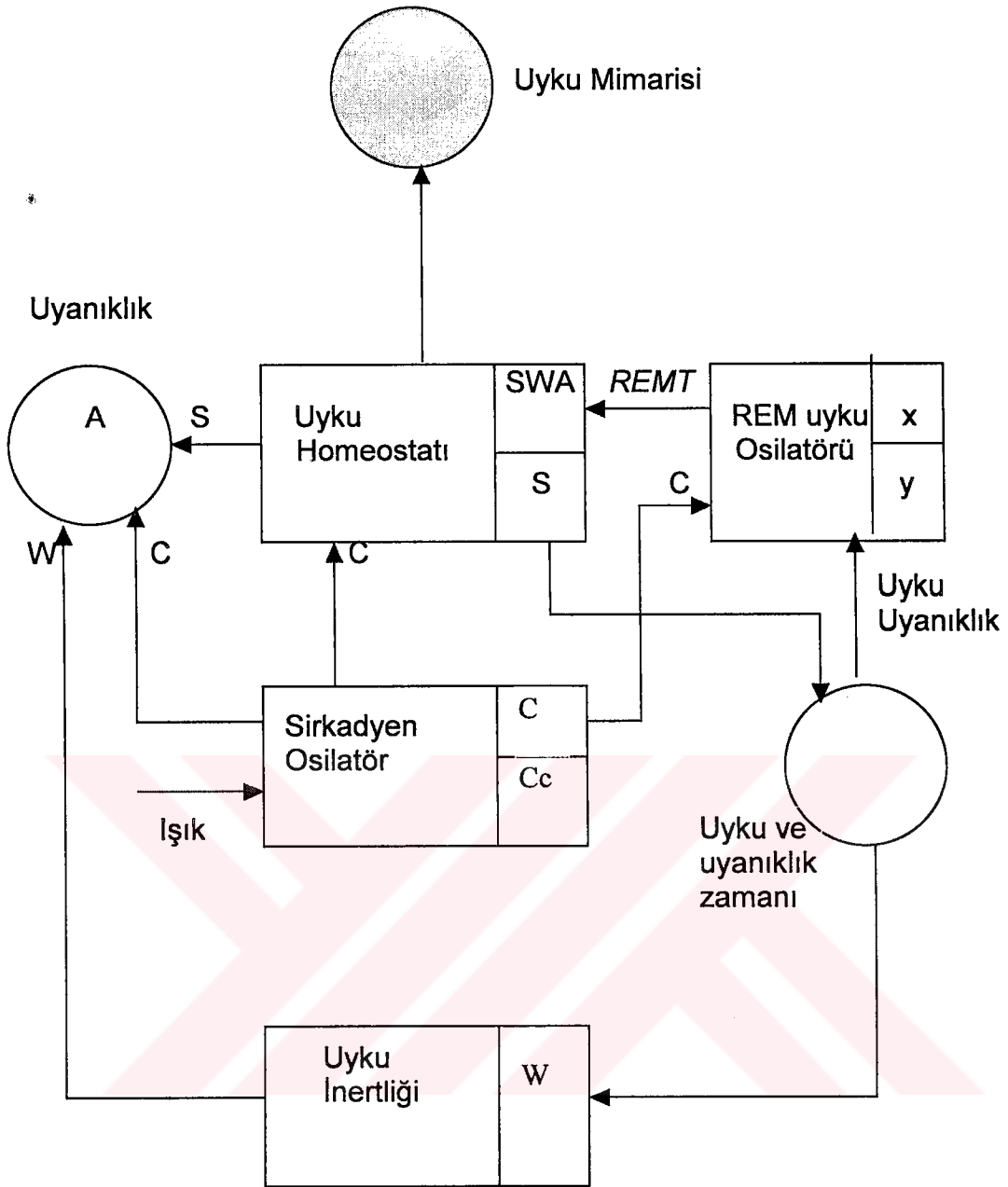
Tablo 2. Ultradiyen (NREM-REM uyku siklusu) modeller

MODEL	TANIMLAMA
<p>İki proses modeli (Borbély 1982b, Daan ve Beersma 1984, Daan ve ark. 1984, Borbély 1989) İnsanlarda uyku eğilimi bir homeostatik Process S ve bir sirkadyen Process C tarafından belirlenir. S ve C'nin etkileşimi uyku ve uyanıklığın zamanlamasını belirler.</p>	<p>S zamanı, EEG'nin yavaş dalga aktivitesinden türer. Faz durumu ve C'nin şekli, uyku süresine bağlıdır. Uyku homeostatının nörobiyolojik temeli bilinmiyor. EEG yavaş dalga aktivitesinin olası temeli: hiperpolarize talamik nöronların delta sınırındaki patlayıcı deşarj paternleridir (Steriade 1991).</p>
<p>Yavaş dalga aktivitesinin ultradiyen modeli (Achermann 1988, Acherman ve Borbély 1990, Acherman 1990) İki proses modelinden türetilmiştir. S'nin düzeyi, NREM uyku epizotları içindeki yavaş dalga aktivitesinin saturasyon düzeyini ve üretim hızını belirler.</p>	<p>Orijinal iki proses modelinin aksine, S düzeyi değil fakat S değişimi, yavaş dalga aktivitesine uyar. Bir REM uyku osilatörü, REM uyku öncesinde yavaş dalga aktivitesinin azalmasını tetikler. Yavaş dalga aktivitesinde epizot içi değişikliklerin olası nörobiyolojik temeli: talamik nöronların progresif hiperpolarizasyonudur. Ponsta bir REM uyku osilatörü lehine kanıt sağlanmıştır (McCarley ve Massaquoi 1992).</p>
<p>Uykululuk/Tetikte Olma regülasyonunun üç proses modeli (Folkard ve Akerstedt 1987-89-92, Akerstedt ve Folkard 1990) Uykululuk/Tetikte Olma, bir homeostatik proses, bir sirkadyen proses ve "sleep inertia" nın birleşik aksiyonu ile stimüle olur.</p>	<p>Homeostatik prosesin zaman sabiti (time constant) iki proses modelindeki Process S' ye benzemektedir. Fakat bu modelde, homeostatik proses ve S, zıt doğrultularda değişim gösterir.</p>

Tablo 3. Uyku Homeostazı modelleri ve sirkadyen-ultradiyen süreçlerle etkileşimi

MODEL	TANIMLAMA
Multiple relaxation oscillator model (Enright 1980)	Sirkadyen pacemaker' ın, çoklu relaksasyon osilatörlerinin birleşimi ile oluştuğu farzedilir.
Sirkadyen ritimlerin multiosilatör modeli (Wever 1984, 1987)	Eşleşmiş osilatörlerin varlığı söz konusudur
Üç osilatör modeli (Kawato 1982)	Uyku başlamasından, uykunun sonlandırılmasından ve vücut sıcaklığından sorumlu üç ayrı osilatör düşünölmüştür.
Telafi sürecinin bir osilatörle etkileşimi (Winfree 1983)	Uyanıklığın 'Yasaklanmış Bölgeleri' nin analizidir.
Kapılanmış pacemaker modeli (Carpenter ve Grossberg 1987)	Suprakiazmatik çekirdekteki <i>on-cell</i> ve <i>off-cell</i> hücre popölasyonlarının etkileşimi uykuyu düzenler. Bu hücre gruplarının feedback sinyalleri, yavaş akümüle olan nörotransmitter'ler tarafından kapılanmıştır.
Uyku mimarisinin <i>stochastic</i> modeli (Kemp ve Kamphuisen 1986)	Bu model, uyku evrelerinin birbirine geçiş olasılıkları üzerine kurulmuştur.
Nöral ağ modeli (Nakao ve ark. 1990b)	NREM'de güröltü tipi nöral aktivitenin, REM'de ise 1/f tipi nöral aktivitenin rol aldığı düşünölmüştür.

Tablo 4. Karma Modeller



Şekil 2. Uyku regülasyonunda birleşik modelin yapısı. Dikdörtgenler sistemin çeşitli durumlarını (alt durumlar, küçük dikdörtgenlerle belirtilmiştir); daireler, bu durumlardan kaynaklanan değişkenleri; oklar, bağlantı yönlerini göstermektedir. **A**(alertness): tetikte olma hali; **SWA**(slow wave activity): yavaş dalga aktivitesi **S**: process S; **x**: REM-on aktivitesi; **y**: REM-off aktivitesi; **C**: temel sirkadyen değişken; **Cc**: tamamlayıcı sirkadyen değişken; **REMT**: REM uyku tetiği **w**(sleep inertia): uyku durumundan uyanıklığa geçiş süreci.

UYKU YOKSUNLUĞU

Uyku yoksunluğu ile ilgili çalışmaların tarihi oldukça yenidir. Hayvanlarda Manaceine'in 1894, insanlarda da Patrick ve Gilbert'in 1896 yıllarında yaptıkları öncü çalışmalarla başlar (27, 98). Bu tarihlerden 1955 yılına kadar araştırma amaçlı çalışmaların sayısı oldukça azdır; bu dönem içinde, Legendre ve Pieron (1908), Robinson ve Herman (1922) ve Kleitman (1923) tarafından yapılan çalışmalar sayılabilir (60, 70, 103). Bugünkü bilgilerimizin büyük bir bölümü, uyku yoksunluğu çalışmalarının altın yılları olarak nitelendirilen 1955-1975 döneminde elde edilmiştir.

Uyku yoksunluğunun organizma üzerine etkileri üç Şekilde incelenmektedir. [a] total uyku yoksunluğu, [b] parsiyel uyku yoksunluğu ve [c] selektif uyku yoksunluğu.

TOTAL UYKU YOKSUNLUĞU

Total uyku yoksunluğu (TUY), süresine göre ikiye ayrılmaktadır: TUY (40 saat ve daha az süreli) ve uzamış TUY (40 saatten uzun süren kesintisiz uyanıklıklar). Uzamış TUY da kendi içinde hafif (41-72 saat), orta dereceli (73-120 saat) ve ileri derece (120 saatten fazla) olmak üzere üçe ayrılmıştır (56).

TUY'nun etkileri davranışsal ve fizyolojik olarak iki bölümde incelenebilir.

DAVRANIŞSAL ETKİLER

Uyku yoksunluğunun belki de en belirgin etkisi, uykululuk halidir. Bu durum, MSLT (multiple sleep latency test) testi ile, EEG değişiklikleri veya sadece kişinin yüzüne bakarak da anlaşılabilir. Uyku kaybının etkisini belirleyen değişkenler üç kategoriye ayrılmıştır: uyku-sirkadyen etkileşimler, çevresel özellikler ve kişisel özellikler (14).

Uyku-Sirkadyen Etkileşimler

Uyku yoksunluğu, beslenme durumu gibi göreceli bir kavramdır. Bir kişinin uyku kaybına nasıl yanıt vereceği, önceki uyku miktarına ve dağılımına bağlıdır.

Bir uyku kaybı periyodu süresince performans, doğrudan doğruya uyanıklık süresine ve sirkadyen zamana da bağlıdır. Deneysel çalışmalarda, uyku kaybı epizoduna başlamadan önce, "normal" bir gece uykusu sağlanarak, bu faktörler kontrol altına alınmaya çalışılır.

Çevresel Özellikler

Uyku kaybının etkileri, özellikle erken evrelerde yüksek oranda, eksternal değişkenlerin müdahalesine bağlıdır. Bunlar dikkatli kontrol edilmediği zaman, uyku kaybına bağlı ölçülebilen tüm davranışsal değişimleri tersine çevirebilirler. En sık ele alınanlar şunlardır:

Gürültü: İyi dinlenmiş kişilerde performans üzerine kompleks ve zaman zaman da olumsuz etkileri olmasına rağmen, birkaç çalışmada gürültünün yararlı etkileri bildirilmiştir (45, 46). Genellikle uyanıklık düzeyini arttırdığı farz edilir; fakat uyku kaybında olduğu gibi, normal uyanıklıkta etkili olmayabilir.

Egzersiz: Birçok çalışmada, uyku kaybı süresince yapılan egzersizin, performans ve uyku değişkenleri üzerine etkileri incelenmiştir. Performans değerlendirmelerinden hemen önce yapılan egzersizin, uyku kaybına bağlı gelişen bazı parametrelerdeki düşüşleri, geçici olarak tersine çevirdiği gösterilmiştir (130). Yine de 40-60 saat süren uykusuzluk çalışmalarında yüksek veya düşük aktiviteli egzersizlerin, performans üzerine yararlı etkisi görülmemiştir (7, 72). Bir çalışmada, uykusuzlukta yapılan egzersizin yavaş dalga uykusunu (SWS) arttırdığı bulunmuştur (112).

Temperatür: Sıcaklık değişiklikleri, sıklıkla uyanıklığı sürdürmek için akut bir uyarıcı olarak kullanılmasına rağmen, uyku kaybı ile etkileşen çevresel sıcaklığın etkileri üzerine çalışma yoktur.

İlaçlar: Uyku kaybı ile bağlantılı olarak birçok ilaç üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Çoğunluk olarak amfetamin, kafein ve kokain gibi uyarıcıların etkileri incelenmiştir. Amfetamin, normal uykusunu alanlarda performansı etkilememiş; fakat uykusuzluk sonrası performans, dikkat ve duygulanım durumuna pozitif etkiler göstermiştir (47). Uyku kaybı süresince alınan 300 mg kafeinin etkisi, uykusuzluk öncesi alınan 3-4 saatlik profilaktik kısa uykuya denktir (119). Kokain (96 mg) amfetamin gibi, uykusuzluk öncesinde performansı etkilememiş, fakat 24

ve 48 saat uykusuzluk sonrasında reaksiyon zamanını belirgin olarak iyileştirmiştir (40).

Kişisel Özellikler

İlgi: Masa oyunları, video oyunları veya savaş oyunları gibi kişilerin dikkat ve ilgisini üst düzeyde tutabilecek meşguliyetler, uykusuzluk süresince performansı koruyabilmektedir.

Motivasyon: Uykusuzluğun sürdürülmesi için para ödülü öne sürülen bir grubun, teşvik edilmeyen gruba kıyasla daha iyi performans gösterdikleri bildirilmiştir (50).

Tekrarlanan Uykusuzluk Periyotları: İki çalışmada, tekrarlanan uyku kaybı periyotlarının, performanstaki düşüşü arttırdığı gösterilmiştir. Bunun nedeni motivasyon azalması veya uykusuzluğa alışma (ilgi kaybı) olabilir (125, 129).

Yaş: İnsanlarda uyku kaybına yanıtta yaş, nispeten küçük bir rol oynamaktadır. Normal erişkinlerde yapılan performans ve uyanıklık (dikkat) testleri daha genç bireylere benzer sonuçlar vermiştir (12). Yaşlılarda basit reaksiyon zamanı ölçümlerinde gençlere göre küçük bir gecikme olmuştur. Fakat bunu uyku kaybına bağlamak doğru olmaz; normal zamanda da bu gecikme vardır.

Uyku Kalitesi: Yapılan çalışmalarda, insomnia hastalarının normal uyuyanlarla karşılaştırıldığında uykusuzluğa yanıtlarının farklı olmadığı gözlenmiştir. İnsomiyal hastaların uykusuzluk sonrası EEG rebound bulguları normal uyuyanlardan farklı bulunmamıştır (13).

FİZYOLOJİK ETKİLER

Uykusuzluk süresince görülen fizyolojik değişiklikler, nörolojik (EEG bulguları dahil), otonomik ve biyokimyasal değişiklikler olmak üzere sınıflandırılabilir.

Nörolojik Değişiklikler

Uykusuz bir kişiyi görsel olarak tanımlamak kolay olmasına rağmen, ölçülebilir nörolojik değişiklikler nispeten küçüktür ve çabuk geri döner. Uzamış uyku yoksunluğu çalışmalarında (205 saat veya daha fazla) hafif nistagmus,

ellerde tremor, konuşmada telaffuz bozuklukları ve ptozis bildirilmiştir (61). Korneal refleks tembelliği, hiperaktif kusma refleksi, hiperaktif derin tendon refleksleri ve artmış ağrı hassasiyeti gibi bulgular daha aşırı uykusuzluklarda bildirilmiştir (105). Tüm bu değişiklikler, telafi uykusundan hemen sonra kaybolur.

Uyku kaybında karakteristik EEG değişiklikleri olur. Birkaç çalışmada, uyku kaybı süresince alfa dalgalarında lineer bir azalma bildirilmiştir. Bir çalışmada, 24 saat uykusuzluk sonrası denekler, 10 saniyeden daha fazla α ritmini devam ettirememiştir. 72 saat uykusuzluktan sonra bu süre 4-6 saniyeye; 120 saat uykusuzluk sonrası ise 1-3 saniyeye düşmüştür (104). Diğer bir çalışmada da, deneklerin gözleri kapalı tutularak EEG kayıtları yapılmıştır. EEG' deki α paterninin süresi, uykusuzluğun erken döneminde %65 iken, 100 saat uykusuzluk sonrası bu oran %30'a düşmüştür. Uyanıklık EEG'sindeki δ (delta) ve θ (teta) aktiviteleri de %17 ve %12'den sırasıyla %38 ve %26'ya yükselmiş, β aktivitesinde ise bir değişiklik bulunmamıştır (89).

Otonomik Değişiklikler

İnsanlarda otonom sinir sistemi ile ilgili değişiklikler azdır. Çalışmaların çoğunda sistolik ve diastolik kan basıncı, parmak nabız hacmi, kalp hızı, solunum frekansı ve tonik ve fazik deri iletkenliğinde bir değişme saptanmamıştır (14). Diğer bazı araştırmalarda, uyku kaybının hipoksi ve hiperkapni'ye yanıtta %20'lik bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (25, 108, 128). Yine de bu değişiklikler gelişen bir sistem iflasının erken bulguları olmaktan çok, geçici bir 'set-point' değişikliği gibi yorumlanmaktadır. Uyku yoksunluğu, pulmoner hastalığı olanlarda da 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi ve zorlu vital kapasitede ufak düşüşlerle ilişkili bulunmuştur (100). İnsanlarda uykusuzluk süresince vücut sıcaklığında küçük düşüşler (0,3-0,4°C) bildirilmiştir (52). 84 saatlik bir uykusuzluk çalışmasında, normal sıcaklıklarda ve soğuk stresi durumunda tüm vücut metabolizmasında, uyku yoksunluğuna bağlı herhangi bir değişiklik gösterilememiştir. İnsanlarda bu bulgular özel önem taşımaktadır. Çünkü sıçanlarda yapılan bir seri iyi hazırlanmış çalışmada, bir haftalık uykusuzluğu takiben metabolik düzeylerde hızlı artış ve yiyecek alımında artışla beraber belirgin kilo kaybı bildirilmiştir (14).

Biyokimyasal Değişiklikler

Çeşitli çalışmalarda da insanlarda uykusuzlukta biyokimyasal değişmeler incelenmiştir. Genellikle plazma kortizolünde (çalışmaların %73'ünde), epinefrin ve ilişkili bileşiklerinde (çalışmaların %80'inde), katekolamin sekresyonunda, hematokrit değerinde, plazma glukozunda, kreatinin'de (insan çalışmalarının %83'ünde) ya da magnezyum değerlerinde uyku kaybı süresince değişiklik saptanmamıştır (14).

Kan komponentlerinin analiz sonuçları büyük ölçüde idrar komponentleriyle paralellik gösterir. İnsanlarda sürrenal veya cinsiyet hormonlarının hiçbirinde (kortizol, epinefrin, norepinefrin, LH, FSH, testosteron ve progesteron dahil) uykusuzluk süresince artış görülmemiştir (4). Tiroid hormonlarında muhtemelen sürekli uyanıklığa bağlı olarak artan enerji ihtiyacına ikincil olarak artış bildirilmiştir (94). Prolaktin ve Büyüme Hormonu gibi sirkadyen ritimleri açısından uykuya bağımlı olan hormonlar, uyku kaybı süresince ekskresyonlarının periyodik paternlerini kaybederler (5). Uyku kaybı veya selektif SWS yoksunluğundan sonraki telafi uykusunda büyüme hormonunda rebound'lar bildirilmiştir (57).

PARSİYEL UYKU YOKSUNLUĞU

Total uyku zamanında, uyku evrelerine spesifik olmayan azalmalara, parsiyel uyku yoksunluğu denir. Bu tip uykusuzluk, gerçek hayatta en sık karşılaşılan uykusuzluk şeklidir. Kısa ve uzun süreli olmak üzere incelenir.

“Kısa-dönem” parsiyel uyku yoksunluğu

Birçok çalışmada, bir veya iki gece sürdürülen kısmi uykusuzluğun performans ve uyku değişkenleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bir gece için dört saatlik uykuya izin verilen bir çalışmada, ertesi gün deneklerde performans azalması bulunmamasına rağmen, MSLT'de (Multiple Sleep Latency Test) gün içi uykululuk düzeyinde artış bulunmuştur (22). 3 saatten daha fazla uykuya izin verilen parsiyel uykusuzluk çalışmalarında, uyku evrelerinin gece boyunca olan dağılımı nedeniyle, en çok REM ve evre 2 uyku indirgenir. SWS ise fazla etkilenmemektedir. Bir gece için uyku süresinin 2-4 saat arasına indirilmesinden sonraki telafi uykusu, normal uyku paterninden pek fazla sapma göstermez. Total uyku süresinde küçük bir artış kaydedilebilir (22, 123). Eğer *ad libitum* uykuya izin

verilirse total uyku süresindeki artışın öncelikle evre 2 ve REM uyku artışından kaynaklandığı görülür (123).

“Uzun-dönem” parsiyel uyku yoksunluğu

Uyku kısıtlanması, bir geceden daha uzun sürerse bazı kümülatif etkiler ortaya çıkabilir. Uyku evreleri dikkate alındığında, parsiyel uykusuzluk gecelerinin sayısı arttıkça SWS hariç diğer tüm evrelerin miktarında azalma gözlenir (14). Uyku periyotları kısaldıkça evre 4 uyku daha belirgin hale gelir. Bir çalışmada, 8 gün süre ile gece uykusu 3 saate indirildiği zaman dahi telafi uykusunda SWS rebound'u gözlenmediği bildirilmiştir (121). 42 gün süresince 6 saatlik uyku periyotları, gündüz ölçümlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (51). Uyku süresinin 5,5 saate indirildiği bir çalışmada, 60 günlük takip sonucu ancak son iki haftada, dikkat performansında bir miktar düşüş bildirilmiştir. SWS uyku periyodunun başlangıcına doğru kaymış ve REM uyku %25 azalmıştır (122).

Parsiyel uyku kaybı çalışmaları, 8 saat uyuyan erişkinlerde 2-3 saat kronik redüksiyonun tolere edilebileceğini göstermektedir. Performans ve dikkat azalmalarının 5 saatten daha kısa uyku periyotları ile ortaya çıktığı, fakat daha uzun süreli uyku sağlandığında herhangi bir parametrede değişme olmadığı yönünde fikir birliği vardır (14). Bir başka görüşe göre de, insanlarda 24 saat için “core” uyku ihtiyacı 4 saattir (52).

SELEKTİF UYKU YOKSUNLUĞU

Bu tür çalışmalarda uykunun bir veya birkaç evresi selektif olarak elimine edilmeye çalışılır. Selektif yoksunluk çalışmaları daha çok, REM uyku ve SWS' nin işlevsel önemini araştırmayı hedeflemiştir. Denekler uykunun belli bir evresine girdiklerinde uyandırılarak, o evrenin uyunması engellenir. Bu çalışmalar REM evresinin tanımlanmasından sonra başlamıştır. REM uyku yoksunluğunun, çeşitli agresif, artmış seksüel ve beslenme davranışlarını ortaya çıkardığı bildirilmiştir (122).

Selektif SWS baskılanması çalışmaları çok daha az sayıdadır. Baskılanma sırasında deneklerin SWS' ye girme eğilimlerinin artmasına ve telafi uykusunda belirgin SWS 'rebound'ları izlenmesine rağmen, gündüz aktivitelerinde ölçülebilir bir değişme saptanamamıştır (55).

UYKU/UYANIKLIK SİSTEMİNİN İMMÜN SİSTEME ETKİLERİ

Merkez sinir sistemi ve immün sistem arasında çeşitli etkileşimler vardır. Geniş bir bakış açısıyla her ikisi de, potansiyel olarak tehlikeli bir çevreye karşı ilk savunma hattı olarak işlev görürler. MSS ve immün sistem arasındaki bu ilişki iyi bilinmesine rağmen, bir MSS süreci olarak uykunun bu ilişkideki fonksiyonel rolü veya hastalıklardan iyileşmede SWS'nin olası adaptif rolü konusunda net açıklamalar yoktur. Uyku ve immün sistem arası ilişkileri inceleyen çalışmalar genellikle üç ana başlık altında toplanmaktadır. Rafe-Hipotalamus yolunda yapılan lezyon ve stimülasyon çalışmaları; somnojenik ve immünojenik etki gösteren maddeleri inceleyen çalışmalar ve son olarak da, uykuda ve uyku yoksunluğunda oluşan immün fonksiyon değişikliklerini inceleyen çalışmalar.

HİPOTALAMUS VE RAFE ÇEKİRDEKLERİ

Anterior hipotalamus lezyonları belirgin olarak 'insomnia' ile sonuçlanırken, posterior hipotalamus lezyonları 'hipersomnia' ya yol açar (88). Birçok araştırmacı, yine hipotalamus lezyonlarını takiben immün sistem fonksiyonunda değişimler saptamıştır. Bu lezyon çalışmalarının çoğunda, bir immün fonksiyon baskılanması bildirilmiştir (53, 73, 107, 116). Birkaç çalışmada ise hipotalamus lezyonları, ölçümü yapılan immün yanıtı etkilememiştir (114, 2). Bazı araştırmacılar da lezyon çalışmalarının aksine, hipotalamusu stimüle ederek immün yanıtlarda artışlar meydana geldiğini gözlemişlerdir (62).

Hipotalamus ve rafe sistemi arasında çeşitli afferent ve efferent bağlantılar vardır (99). Jouvet, SWS faktörü sentezinden sorumlu sistemin, rostral rafe sistemi ile innerve edilen bu yapılardan oluştuğunu öne sürmüştür. *Raphe dorsalis* ve *raphe centralis superior* lezyonları, birkaç gün için selektif SWS baskılanmasına yol açar. SWS 4-5 hafta içinde kısmen geri döner (106). Orta beyin rafe çekirdeklerinin de immün yanıtları etkilediğini gösteren yayınlar vardır (36, 76). Hipotalamik lezyonların aksine, orta beyin rafe lezyonları immün yanıtları artırır.

Beyin sapı serotoninerjik nöronlarının, muramil peptidlerin uyku, immün fonksiyon ve ateş yanıtları üzerine etkileri ile ilgili olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Muramil peptidler, beyinde bazı alanlarda serotonin 'turn-over'ını artırır (75). İlginç bir çalışmada, preoptik anterior hipotalamustan raphe centralis'e

uzanan ventral bir sahaya Faktör S mikroenjeksiyonunu, aşırı SWS'nin takip ettiği gösterilmiştir (41).

SOMNOJENİK VE İMMUNOJENİK ÖZELLİK GÖSTEREN MADDELER

Bir grup çalışmada, uyuma ve uyanma sürecindeki beyini etkileyen, spesifik, immünolojik olarak aktif peptidler veya nöroendokrin hormonların varlığı gösterilmiştir. Gerçekten de, immün ve endokrin sistemler birbirinden bağımsız çalışmazlar; aralarında iki yönlü haberleşme ve etkileşme vardır (11). Uyku oluşumunu kolaylaştıran ve aynı zamanda immünolojik olarak aktif peptidler arasında şunlar sayılabilir: Factor S (97), muramyl peptidler (97, 74, 67), interleokin-1 (63, 66, 115), IL-2 (28), alfa interferon (28, 64), tümör nekroz faktörü (109), prostaglandin D2 (117), vazoaktif intestinal polipeptid (92) ve 'delta sleep inducing peptide' (44). Bir diğer immünoaktif madde olan prostaglandin E₂'nin ise uyanıklığı arttırdığı gösterilmiştir. Hayaishi, hayvanlarda uyku uyanıklık sistemi üzerinde PGD₂ ve PGE₂'nin primer resiprokal düzenleyici etkisini öne sürmektedir (48). Bununla birlikte, tavşanlarda uyuma uyanma fizyolojisi üzerine böyle bir etki gösterilememiştir (65). Krueger ve arkadaşlarının çalışmaları, uyku-uyanıklık sistemini etkileyen nöroendokrin ve immünolojik olarak aktif maddeler arası kompleks etkileşimde, özellikle IL-1 üzerine dikkati çekmektedir (68). Uyku ve IL-1'i inhibe eden nöroendokrin hormonlar arasında CRF, ACTH, α -MSH ve glukokortikoidler; stimüle edenler arasında ise insülin, büyüme hormonu salgılatıcı faktör, büyüme hormonu, melatonin ve somatostatin gösterilmektedir (68).

ACTH, β -endorfin, α -MSH ve enkefalinler, ortak öncüleri olan proopiomelanokortin'den türerler. Bazı çalışmalarda ACTH uygulanmasının SWS baskılanmasını indüklediği gözlenmiştir (30, 29, 118). Benzer şekilde β -endorfin, uyanıklığı arttırmış ve EEG'de düşükten yüksek frekansa kaymaya yol açmıştır (118). Proopiomelanokortin'den türeyen bu peptidlerin uzaklaştırılması da uykuyu etkileyebilir. Nitekim hipofizektomi yapılan tavşanların SWS uykusunda daha fazla zaman harcadıkları gözlemlenmiştir (110).

Aynı peptidler immün yanıtı da düzenlemektedir. ACTH'nın hem doğrudan, hem de dolaylı olarak immünosupresif etkileri iyi bilinmektedir (9, 23, 32, 54). β -endorfin ve enkefalinlerin immün sistem üzerine etkileri, doğrultuları ile uyumlu değilse de 'immüno-modülatör' etkiye sahip olduğu söylenebilir. Bazı

araştırmacılar β -endorfin ve enkefalinlerin, immün yanıtı arttırdığını söylerken (42, 101, 133), bazıları da immün yanıtların baskılandığını ileri sürmektedir (77). Büyüme hormonu, belli immün yanıtları artırma kapasitesine sahip endojen maddelerden biridir (24, 43). İnsanlarda SWS inhibisyonu ve REM artışına yol açtığı gözlenmiştir (82).

Çeşitli bazal ön beyin sahalarına IL-1 mikroenjeksiyonu, uyku ve ateş için birbirinden ayrı bölgeler olduğunu göstermesine rağmen, beyin sapında özgün bir uyku merkezi tanımlanamamıştır (120). Yine de IL-1 ve diğer sitokinler, özellikle infeksiyon varlığında, uyku üzerine düzenleyici rol oynamaktadır (93). IL-1' in çeşitli periferik hücreler tarafından üretildiği gösterilmiştir (makrofajlar, keratinositler, langerhans hücreleri, korneal epitel hücreleri, gingival hücreler, renal mesangial hücreler, MSS glial hücreleri, astrositler). Bu endojen sitokinin geniş dağılımı, sadece akut fazın febril yanıtında değil, MSS ve immün sistemi de içeren metabolik işlevlerin düzenlenmesinde de önemli olabileceğini göstermektedir (33).

UYKUDA VE UYKU YOKSUNLUĞUNDA OLUŞAN İMMÜN FONKSİYON DEĞİŞİKLİKLERİ

Uyku - uyanıklık sisteminin, immün ve endokrin fonksiyonlarını belirlemede kullanılan iki yöntem daha vardır. Birincisi deneklerde uyku yoksunluğu oluşturmak ve sonra da, bu yoksunluk süresince ve geri dönüş döneminde meydana gelen değişiklikleri değerlendirmektir. Diğer yöntem de, normal uyku ile immün ve endokrin fonksiyonların korelasyonlarının değerlendirilmesidir.

Normal Uyku-Uyanıklık Siklusu Süresince İmmün Fonksiyon

Uyku ile ilişkili immün işlevler, erkek ve kadınlarda bazı farklılıklar göstermektedir. Moldofsky grubunun genç erkeklerde yaptığı ilk çalışmada, *in vitro* Poke Weed Mitojen (PWM) testi ile değerlendirilen B-lenfosit yanıtı, gece uykusu süresince daha büyük bir aktivite göstermiştir. Natural killer (NK) hücre aktivitesi uykunun başlamasıyla birlikte azalmış ve Evre 4 uykuda en düşük değerlerine ulaşmıştır (85). Benzer NK fonksiyonel değişiklikleri, genç kadınlarda menstrüel siklusun düşük progesteron fazında gözlenmiştir. Yüksek progesteron fazı süresince, SWS'nin gelişinde gecikme ve miktarında azalma saptanmıştır. NK aktivitesinin azalmasında da gecikme görülmüştür. Düşük progesteron fazında ise

erkeklerdekine benzer bir patern olan, uykunun başlaması ile NK hücrelerinde azalma, uykunun geç döneminde de Fitohemaglütinin (PHA) yanıtında artış gözlenmiştir. Gece uyku eğiliminin artışıyla beraber, plazma IL-1 aktivitesi de artış göstermiştir (86).

Uyku Yoksunluğu ve İmmün Fonksiyon

Total uyku yoksunluğu çalışmalarında, uykusuzluğa bağlı nörodavranışsal defisitlerin 2-3 güne kadar (60-72 saat) asemptomatik düzeyde kaldığı görülmüştür. İnsanlarda immün sistem çalışmalarının 40-77 saat arasında olmasının nedeni, bu nörodavranışsal defisitlerin ortaya çıkışının hızlı olmasıdır.

İnsan immün fonksiyonu üzerine, total uyku yoksunluğunun etkilerini bildiren ilk sistematik çalışma, 1976 yılında gerçekleştirilmiştir (95). Bu çalışmada, sekiz sağlıklı kadın, 77 saat süreyle, 95 dB' lik aralıklı gürültü verilen savaş alanı koşullarında, elektronik bir tüfekte, belirlenen nesnelere ateş etmesi istenerek uyanık tutulmuştur. Kan örnekleri uykusuzluk boyunca günde bir kez saat 12:30'da, uykusuzluk sonrası 28 ve 72. Saatlerde ve 5 gün sonra alınmıştır. Ölçülen immünolojik parametreler; granülosit, monosit ve lenfosit sayıları, virüsle uyarılmış lenfositlerden *in vitro* interferon üretimi ve lökosit fagositik aktivitesidir. Bu çalışmanın sonucuna göre, dolaşımdaki polimorf nüveli lökositler, monositler ve B lenfositlerde anlamlı değişme olmamış; interferon üretiminde artış, fagositik aktivitede ise azalma gözlenmiştir (95). Sağlıklı genç erkeklerde yapılan 48 saatlik bir uykusuzluk çalışmasında da, PHA ile uyarılan lenfosit blastogenezinde uykusuzluk sonucu azalma gözlenirken, alkalen fosfataz aktivitesinde bir değişiklik saptanmamıştır (96).

Gündüz iki saat, gece ise yarım saat aralarla kan örneklerinin alındığı bir çalışmada, 10 sağlıklı erkek, 40 saat uyanık tutulmuştur. Değerlendirilen immün parametrelerden PWM ile uyarılmış lenfosit yanıtında uykusuzluk süresince artış; NK aktivitesinde de azalma bulunmuştur. IL-1 ve IL-2 düzeyleri de uykusuzlukta, başlangıç değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur (84).

Çok geniş bir yelpazede immün sistemin değerlendirildiği bir çalışmada, 20 sağlıklı genç erişkin (13 erkek ve 7 kadın), 64 saat uykusuz bırakılmıştır. Deney süresince her akşam saat 22:00' da alınan venöz kan örneklerinde, total lökosit, monosit, granülosit, lenfosit, eozinofil ve eritrosit sayıları, B ve T lenfositler,

yardımcı hücreler (CD4+), supresör hücreler (CD8+), aktive t hücreleri, NK alt popülasyonları (CD56/CD8 dual pozitif hücreler, CD16+ hücreler, CD57+ hücreler) sayılmış; ayrıca PHA, PWM ve concanavalin A (ConA) ile lenfosit stimülasyonları ve hücre siklusu DNA analizleri yapılmıştır (34). Sonuçlara göre, 64 saatlik uyku yoksunluğu, lökosit, granülosit, monosit ve NK hücre sayılarını; NK hücre aktivitesini ve PHA ile 70 saat inkübasyon sonucu hücre siklusunun S fazındaki lenfosit oranını anlamlı derecede arttırmıştır. CD4, CD16, CD56 ve CD57 antijenini taşıyan lenfositler, 64 saat uykusuzlukla artış göstermiştir (34).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. DENEKLERİN SEÇİMİ

Düzenli uyku alışkanlığını devam ettiren ve sigara kullanmayan genç erkekler ön değerlendirmeye alındı. Ön değerlendirmede, fizik muayene ve psikiyatrik muayeneden geçirilen adayların tam kan sayımları da yapıldı. Daha sonra, uyku laboratuvarına alınan adaylar, sekiz saatlik kesintisiz polisomnografik kayıt altında uyutularak, uyku hastalıkları yönünden de değerlendirildiler. Bu değerlendirmeler sonunda, uyku hastalıkları veya diğer sistemik hastalıklara ilişkin herhangi bir patoloji saptanmayan adaylar çalışmaya dahil edildi.

Uyku yoksunluğu grubu 10 denek (ortalama yaş \pm SS: 20 \pm 2) ve normal uyku alışkanlığını devam ettirecek olan kontrol grubu ise 6 denekten (ortalama yaş \pm SS: 20 \pm 2) oluşturuldu.

2. UYKU YOKSUNLUĞU PROTOKOLÜ

Denekler, ilk gece polisomnografik kayıtları alınarak normal uykularını uyudular. Bu gecenin sonunda uykusuz geçirilecek olan 48 saat başlatıldı.

Uyanıklık dönemini sedanter bir ortamda ve iki doktorun gözetimi altında geçiren denekler bu süre içinde, masa oyunları ve televizyon oyunları ile meşgul edildiler. Yeme ve içme alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik yapılmayan deneklerin, çalışma süresince alkol, nikotin ve kafein almaları engellendi. 48 saatin sonunda tekrar uyku laboratuvarına alınan denekler, uykusuzluğa bağlı "rebound" etkileri görmek amacıyla yine polisomnografik kayıt altında *ad libitum* telafi uykusuna yatırıldılar.

Polisomnografik kayıtlar, klasik olarak iki kanal EEG (C3-A2 ve C4-A1), sol ve sağ olmak üzere iki kanal EOG ve bir kanal da çene EMG' sinden

oluşmaktaydı. Uyku-Apne Sendromu açısından önemli olan oximetre ve abdominal -torasik kemer de bağlandı.

3. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Venöz kan örnekleri, uykusuz kalan grupta ve kontrol grubunda, ardışık dört gün süresince her sabah saat 08:00 - 08:30 arasında (uykusuzluğun 0-24-48. saatleri ve telafi uykusu sabahında olmak üzere) antekübital venlerden tek kullanımlık plastik enjektörlerle alındı. Her defasında alınan 20 ml kan örneğinin 10 ml'si, heparinli tüplere aktarılarak lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi amacıyla hemen immünoloji laboratuvarına alındı. Diğer 10 ml ise, kuru tüpe konularak oda sıcaklığında pıhtılaşması beklendi ve sonra santrifüj edilerek (3000 rpm) ayrılan serum örnekleri, IgG, IgM ve Kortizol ölçümleri toplu olarak yapılabileceği kadar derin dondurucuda (-20°C) saklandı.

4. İMMÜNOLOJİK ÖLÇÜMLER

Toplanan kan örneklerinde, opsonizasyon testi, immünglobulin G ve M ölçümleri ve "flow cytometry" yöntemi ile CD4 (yardımcı T lenfositler), CD8 (sitotoksik/baskılayıcı T lenfositler), CD5 (olgun T lenfositler), CD16 (NK hücreleri), CD19 (B lenfositler) yüzey antijenlerini taşıyan lenfosit alt gruplarının ölçümleri yapıldı.

4.1. Opsonizasyon: Bu test için önce normal bir kişinin kanından polimorf nüveli lökositlerden zengin hücre süspansiyonu hazırlandı. Daha sonra opsonik aktivitesi ölçülecek olan serum örnekleri, hazırlanan polimorf nüveli lökosit süspansiyonu ve mantar süspansiyonu ile muamele edilerek test gerçekleştirildi.

4.1.1. Polimorf nüveli lökosit süspansiyonunun hazırlanması: Normal bir kişiden alınan 10cc heparinli kan üzerine 6cc Makrodex (Eczacıbaşı-Baxter) eklendi. Dikey olarak bir saat bekletildikten sonra, üst kısımda kalan serumun bir kaç damlası dışarı atılarak geri kalan berrak kısım 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst kısım döküldükten sonra kalan çökelti, Fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile iki kez yıkandı. Yıkamadan sonra üst kısım tekrar

dökülerek kalan kısma 1 ml PBS eklendi. Hazırlanan süspansiyondaki hücreler, Thoma kamarasında lökosit sayımı gibi sayıldı. Gerekli olan hücre sayısı 5×10^6 olduğu için sayılan hücreler buna göre ayarlandı (%85-90 PNL).

4.1.2. Testin yapılışı: Hasta sayısı kadar iki sıra tüp hazırlandı. İkinci sıradaki tüplere 0,9 ml serum fizyolojik konuldu. Üzerlerine derin dondurucudan çıkarılan serumlardan 0,1 ml eklenerek karıştırıldı. Böylece %10 sulandırılmış opsonik aktivitesi öğrenilecek serum örnekleri elde edildi. 1-2 dakika pastör pipetiyle karıştırıldıktan sonra 0,1 ml mantar süspansiyonu ve 0,2 ml PNL süspansiyonu eklenerek 37°C' lik etüvde ½ saat bekletildi. Daha sonra 500 rpm' de 5 dakika çevrilerek üst kısım döküldü. Kalan kısma pastör pipetiyle bir damla serum fizyolojik konularak karıştırıldı. Bu karışımdan yayma preparat hazırlanarak May Grünwald - Giemsa ile boyandı.

4.1.3. Değerlendirme: Polimorf nüveli lökositler, içlerine aldıkları mantar hücrelerinin sayılarına göre gruplandırılarak toplam 100 hücre sayıldı. Aynı sayıda mantar içeren hücrelerin sayısı içerdikleri mantar sayısı ile çarpıldı. Elde edilen sayılar toplanarak yüze bölündü. Son olarak elde edilen rakam ≥ 2.50 ise normal < 2.50 ise düşük kabul edildi.

4.2. **İmmünglobulin Ölçümleri:** İmmünglobulin G ve M ölçümleri tüm serum örneklerinde toplu olarak yapıldı. Ölçüm, Nefelometre'de (QM300 Sanofi Diagnos.), ticari IgG (Sanofi Diagnostics Pasteur, Inc. Cat.No: 540, C.Z. Code: 30880) ve IgM (Sanofi Diagnostics Pasteur, Inc. Cat. No: 543, C.Z. Code: 30881) kitleri kullanılarak yapıldı.

4.3. **Lenfosit Alt Gruplarının Ölçümü:** Çalışmamızda lenfosit alt grupları, *flow cytometer* cihazında (Coulter EPICS Profile II) ticari olarak hazırlanmış immünfluoresan antikolar kullanılarak yapılmıştır. CD4 ve CD8 için (CALTAG Labs. Code No: CD4-8-B), CD16 için (CALTAG Labs. Code No: MHCD1601), CD5 ve 19 için (CALTAG Labs. Code No: CD5-19-A) ticari antikoları kullanıldı. Ölçüm öncesinde cihazın kalibrasyonu için kontrol

olarak (CALTAG Labs. Code No: M1FP) kullanıldı ve her defasında 5000 adet hücre sayıldı.

5. TAM KAN SAYIMLARI VE KORTİZOL ÖLÇÜMLERİ

Tam kan sayımları, otomatik sayıcıda (Medonic CA-570 Counter) yapıldı. Kortizol ölçümleri, tüm serum örneklerinde toplu olarak "Radioimmunoassay" yöntemiyle yapıldı. Ölçümde, ticari kortizol kitleri (DSL-2100 ACTIVE) kullanıldı.

6. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMELER

Uykusuzluk grubunda ve kontrol grubunda, ardışık dört gün boyunca alınan kan örneklerine ait ölçüm sonuçlarında günler arası karşılaştırma "Wilcoxon Matched Pair's Signed Ranks" testi ile yapıldı.



BULGULAR

Çalışmaya katılan deneklerin kan sayımı sonuçları, normal sınırlar içinde bulunmuştur. Uykusuzluk grubu ve kontrol grubu kan değerleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (tablo 5). Uykusuzluk grubunun, başlangıç kan sayımı sonuçlarının, uykusuzluk sonrası kan sayımı sonuçları ile karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 6).

Uykusuzluk grubunda, deneklerin istenildiği biçimde uykusuz kalıp kalmadığını anlamak için, başlangıç uykuları ve uyku yoksunluğu sonunda aldıkları telafi uykularına ait makroorganizasyon bulguları karşılaştırıldı (tablo 7). Bu karşılaştırma sonunda, total uyku süresinin değişmediği; uykuya dalış süresinin anlamlı derecede azaldığı ($p<0,01$); evre 1 ve evre 2 NREM uykuların süresinin anlamlı derecede azaldığı ($p<0,01$); evre 3 ($p<0,05$) ve evre 4 ($p<0,01$) uykuların sürelerinin anlamlı derecede arttığı; gece boyunca uyanma sayısının ($p<0,05$) ve süresinin ($p<0,01$) anlamlı derecede azaldığı saptandı. Ayrıca uyku etkinlik indeksinin anlamlı derecede arttığı ($p<0,01$); uyku devamlılık indeksinin anlamlı derecede arttığı ($p<0,05$) ve uyanma indeksinin ise anlamlı derecede azaldığı ($p<0,01$) bulundu.

Kan örneklerinde yapılan immünolojik ölçümlerin sonuçları tablo halinde verilmiştir (tablo 8, 9, 10). Bu bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde, uyku yoksunluğu grubunda dört gün süresince yapılan opsonizasyon ölçümlerinde anlamlı değişme saptanmamıştır (tablo 8). IgG ve IgM ölçümlerinde de anlamlı değişme gösterilememiştir. Lenfosit alt gruplarında ise, CD4+ hücreler uykusuzluğun ilk 24 saatinde anlamlı artış göstermiş ($p<0,05$); sonraki 24 saatte ise uykusuzluk devam ettiği halde eski değerine geri dönmüş ve bu değerde kalmıştır (tablo 9). CD16+ hücreler (NK hücreleri) uykusuzluğun ilk 24 saatinde anlamlı derecede azalma göstermiş ($p<0,02$); uykusuzluk süresince bu düşük

düzeyde kalmış; ve ancak telafi uykusundan sonra eski düzeyine dönmüştür. CD19+ hücrelerde (B-lenfosit) ise, uykusuzluk süresince anlamlı bir değişme gözlenmemiş fakat, telafi uykusu sonrası alınan kan örneklerinde, önceki düzeylerine kıyasla anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,01$).

Düzenli uyku alışkanlığını devam ettiren kontrol grubunda ise dört gün üst üste alınan kan örneklerinde yapılan immünolojik ölçümler (tablo 10)'da gösterilmiştir. Bu grubun istatistik değerlendirilmesinde: CD4+ ve CD19+ hücreler dışında kalan parametrelerde anlamlı değişme gözlenmemiştir. CD4+ hücreler ilk 24 saatte anlamlı artış göstermiş ($p<0,05$); 48 saat kan örneklerinde başlangıç düzeylerine geri dönmüştür. CD19+ hücreler de, 48 saatte anlamlı derecede artış göstermiş ($p<0,05$); 72 saat kan örneklerinde ise anlamlı derecede düşme göstermiştir ($p<0,01$).

Çalışma süresince her iki grupta da yapılan kortizol ölçümlerinde anlamlı değişme saptanmamıştır (tablo 9, 10).

KAN SAYIMI	UYKUSUZLUK GRUBU	KONTROL GRUBU
Eritrosit $10^6/\text{mm}^3$	$5,34 \pm 0,21$	$5,52 \pm 0,36$
MCV μm^3	$82,8 \pm 2,67$	$82,3 \pm 2,45$
RDW %	$16,2 \pm 0,9$	$25,9 \pm 9,7$
Hematokrit %	$44,3 \pm 1,2$	$45,2 \pm 1,5$
Trombosit $10^3/\text{mm}^3$	$242 \pm 26,9$	$239 \pm 41,3$
Lökosit $10^3/\text{mm}^3$	$6,7 \pm 1,4$	$6,9 \pm 1,3$
MPV μm^3	$9,9 \pm 1,2$	$10,6 \pm 0,8$
Hemoglobin g/dl	$15,3 \pm 0,6$	$15,4 \pm 0,6$
MCH pg	$28,7 \pm 1,1$	$27,6 \pm 1,3$
MCHC g/dl	$34,7 \pm 0,8$	$33,4 \pm 0,5$

Tablo 5. Uykusuzluk grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi kan değerlerinin karşılaştırılması. Değerler Ortalama \pm Standart Sapma ($O \pm SS$) olarak verilmiştir.

KAN SAYIMI	UYKUSUZLUK ÖNCESİ	UYKUSUZLUK SONRASI
Eritrosit $10^6/\text{mm}^3$	$5,34 \pm 0,21$	$5,49 \pm 0,71$
MCV μm^3	$82,8 \pm 2,67$	$83,3 \pm 2,25$
RDW %	$16,2 \pm 0,9$	$16,3 \pm 0,8$
Hematokrit %	$44,3 \pm 1,2$	$46,1 \pm 5,3$
Trombosit $10^3/\text{mm}^3$	$242,8 \pm 26,9$	$225,6 \pm 70,2$
Lökosit $10^3/\text{mm}^3$	$6,7 \pm 1,4$	$7,0 \pm 0,9$
MPV μm^3	$9,9 \pm 1,2$	$10 \pm 1,2$
Hemoglobin g/dl	$15,3 \pm 0,6$	$16,0 \pm 1,6$
MCH pg	$28,7 \pm 1,1$	$29,1 \pm 1,2$
MCHC g/dl	$34,7 \pm 0,8$	$34,9 \pm 1,3$

Tablo 6. Uykusuzluk grubunda, 0 saat (uykusuzluk başlangıcı) ve 48 saat (uykusuzluk sonu) kan sayımlarının karşılaştırılması ($O \pm SS$).

	BAŞLANGIÇ UYKUSU	TELAFİ UYKUSU	
Total Uyku Süresi	357,60 ± 65,19	383,90 ± 95,89	Anlamsız
WASO (dak)	40,70 ± 32,80	5,20 ± 5,18	p<0,01**
EVRE 1 (%)	3,74 ± 1,97	0,69 ± 0,52	p<0,01**
EVRE 2 (%)	62,10 ± 3,67	38,30 ± 8,12	p<0,01**
EVRE 3 (%)	4,04 ± 1,83	7,78 ± 6,24	p<0,05*
EVRE 4 (%)	15,90 ± 7,09	40,10 ± 12,40	p<0,01**
REM (%)	12,09 ± 5,54	12,21 ± 9,85	Anlamsız
Uyku Latansı (dak)	37,40 ± 40,94	1,95 ± 1,38	p<0,01**
Uyanma Sayısı	15,60 ± 9,25	5,90 ± 6,10	p<0,05*
Etkinlik İndeksi	0,76 ± 0,14	0,94 ± 0,06	p<0,01**
Devamlılık İndeksi	0,89 ± 0,07	0,96 ± 0,06	p<0,05*
Uyanma İndeksi	2,63 ± 1,31	0,78 ± 0,74	p<0,01**

Tablo 7. Uykusuzluk grubunda, başlangıç uykusu ve uykusuzluk sonrası telafi uykusunun makroorganizasyon yönünden karşılaştırılması. (p<0,05 sınırı anlamlı kabul edildi)

WASO (Wake After Sleep Onset): Uyku başladıktan sonraki uyanıklıkların dakika cinsinden süresi

Uyku Latansı: Kişinin yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmasına kadar geçen süre

DENEKLER	BAŞLANGIÇ	UYKUSUZLUK DÖNEMİ		TELAFİ SONRASI
	0. saat	24. saat	48. saat	72. saat
1	3,46	3,73	4,35	4,15
2	4,52	3,76	4,34	3,38
3	3,44	3,49	3,38	3,91
4	2,90	2,78	3,09	3,59
5	2,68	2,92	2,88	2,60
6	3,22	3,66	2,24	2,68
7	3,03	2,48	2,04	2,08
8	2,93	3,21	2,91	2,78
9	2,17	3,03	2,62	2,76
10	2,32	3,61	2,34	2,69
Ortalama ± SS	3,06 ± 0,6	3,26 ± 0,4	3,01 ± 0,8	3,06 ± 0,6

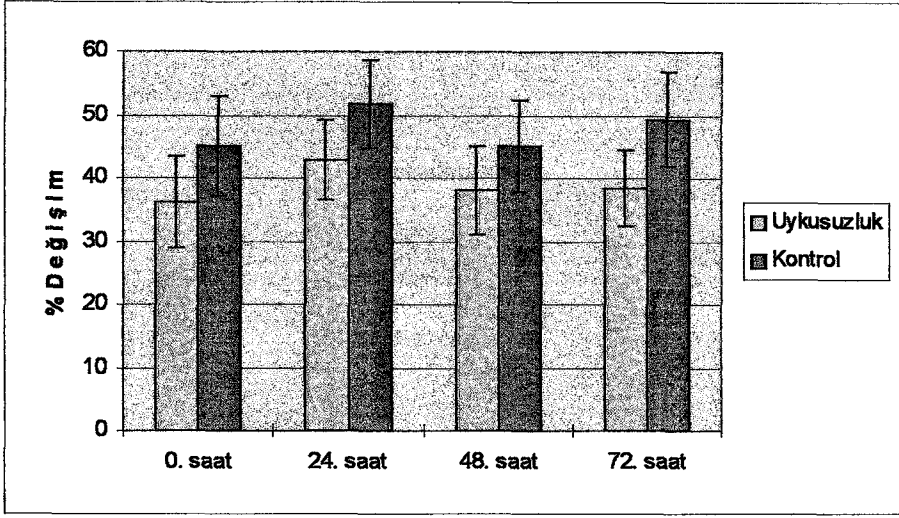
Tablo 8. Uykusuzluk grubunda opsonizasyon değerleri

	BAŞLANGIÇ	UYKUSUZLUK DÖNEMİ		TELAFİ SONRASI
	0. Saat	24.Saat	48. Saat	72. Saat
CD4	36,2 ± 7,2	*42,9 ± 6,3	*38,2 ± 7,0	38,3 ± 6,0
CD8	26,7 ± 7,1	27,0 ± 7,1	27,9 ± 8,4	30,3 ± 8,8
CD5	66,5 ± 10,4	70,3 ± 8,4	68,6 ± 9,2	72,7 ± 9,5
CD16	18,7 ± 8,3	**11,7 ± 5,1	12,9 ± 6,9	**18,4 ± 11,2
CD19	11,3 ± 4,2	8,9 ± 5,8	10,7 ± 3,1	***6,6 ± 2,2
IgG mg/dl	837 ± 193	802 ± 254	880 ± 220	869 ± 212
IgM mg/dl	56,0 ± 20,0	49,5 ± 14,6	53,5 ± 15,3	61,8 ± 20,2
Kortizol mg/dl	19,6 ± 7,2	20,4 ± 5,7	17,7 ± 5,0	17,0 ± 4,0

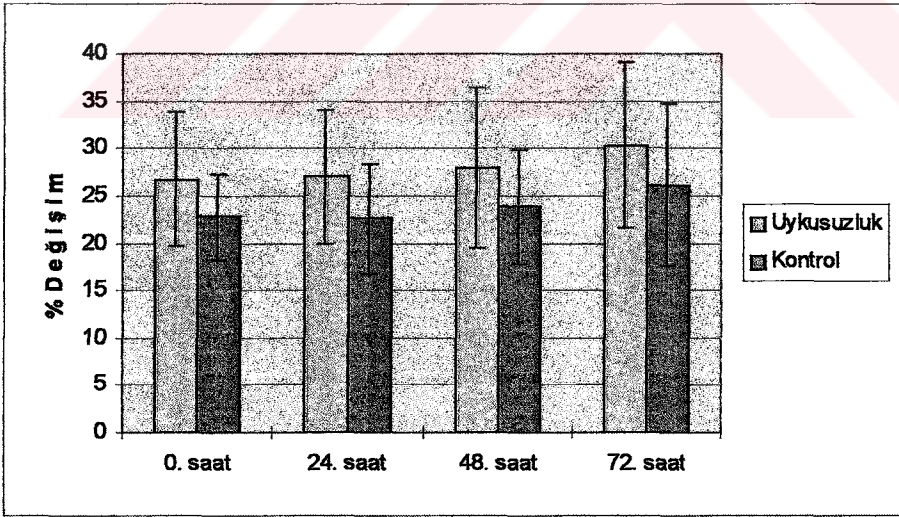
Tablo 9. Uykusuzluk grubunda immün profil değişiklikleri (*p<0,05, **p<0,02, ***p<0,01).

DÜZENLİ UYKU ALIŞKANLIĞININ DEVAM ETTİĞİ DÖNEM				
	0. saat	24. saat	48. saat	72. saat
CD4	45,07 ± 7,99	51,75 ± 7,05*	45,05 ± 7,42*	49,27 ± 5,45
CD8	22,77 ± 4,55	22,55 ± 5,88	23,88 ± 6,02	26,13 ± 8,52
CD5	73,12 ± 6,67	76,22 ± 4,94	70,73 ± 5,08	77,17 ± 3,21
CD16	17,68 ± 5,38	15,08 ± 4,66	17,40 ± 5,10	17,78 ± 5,36
CD19	8,10 ± 2,28	7,67 ± 2,10	10,18 ± 3,42*	6,90 ± 2,49**
IgG mg/dl	1517 ± 156	1396 ± 160	1413 ± 102	1444 ± 121
IgM mg/dl	125 ± 63	116 ± 71	115 ± 71	117 ± 60
Kortizol mg/dl	21,50 ± 3,53	17,18 ± 5,98	17,22 ± 4,10	16,18 ± 9,21

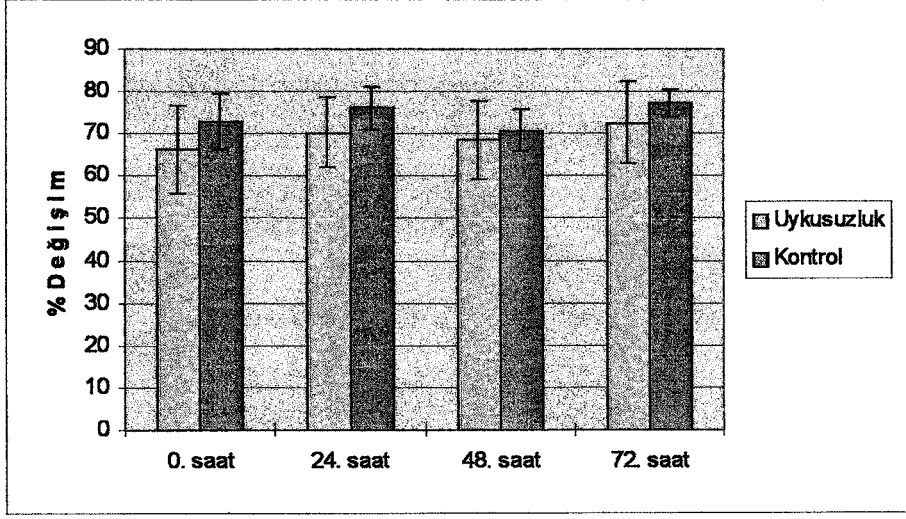
Tablo 10. Düzenli uykusunu devam ettiren kontrol grubunda immün profil değişiklikleri (*p<0,05), (**p<0,01)



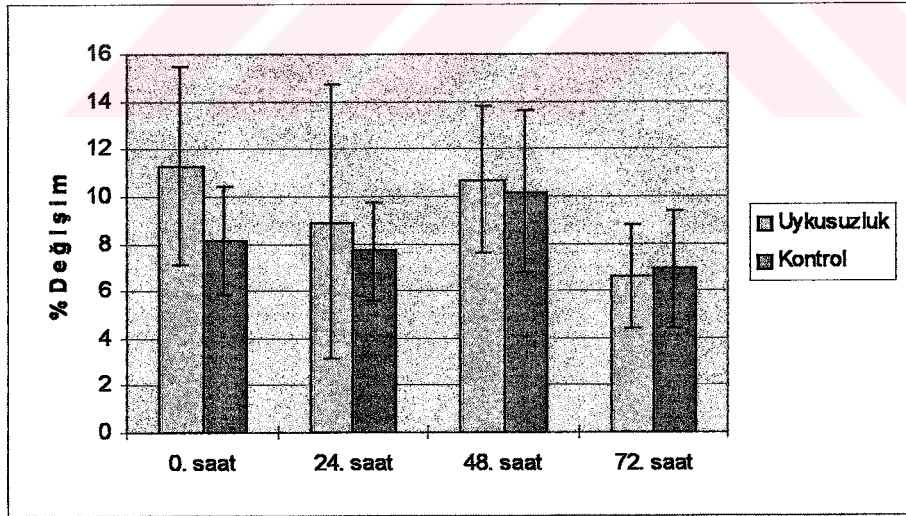
Şekil 3. CD4+ hücrelerin karşılaştırılması



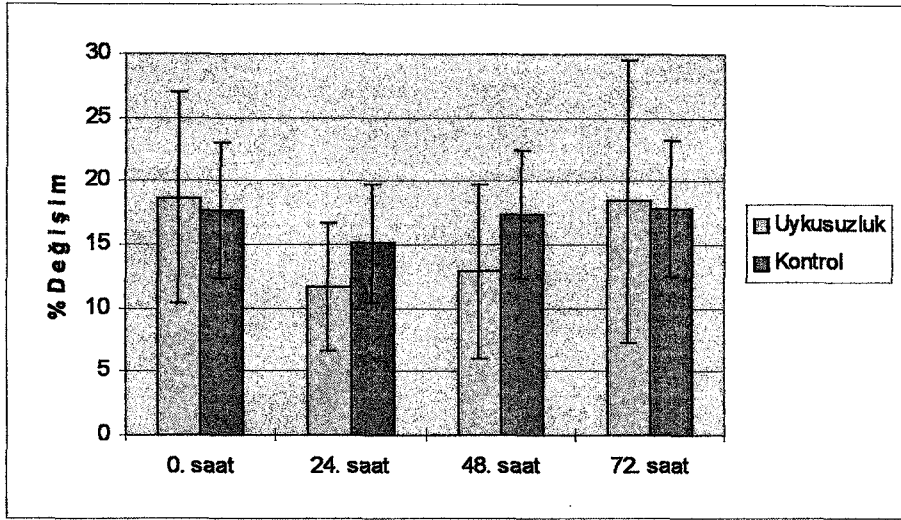
Şekil 4. CD8+ hücrelerin karşılaştırılması



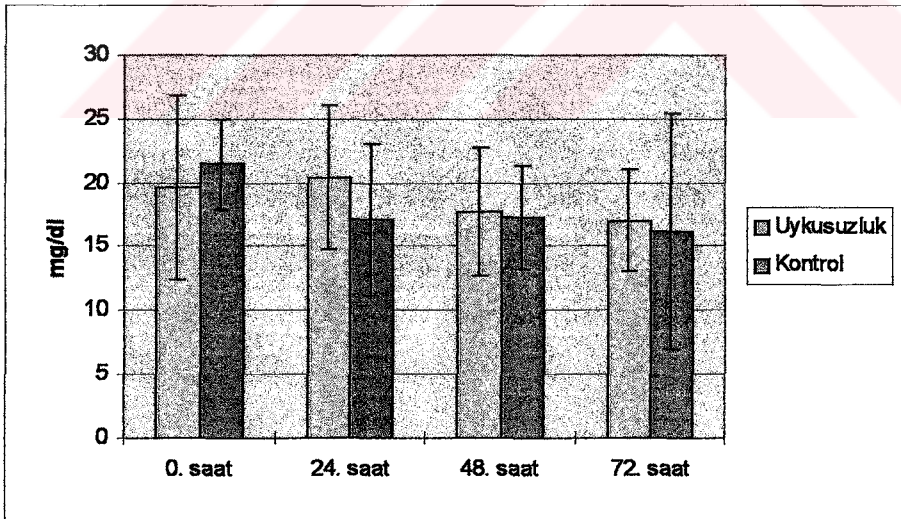
Şekil 5. CD5+ hücrelerin karşılaştırılması



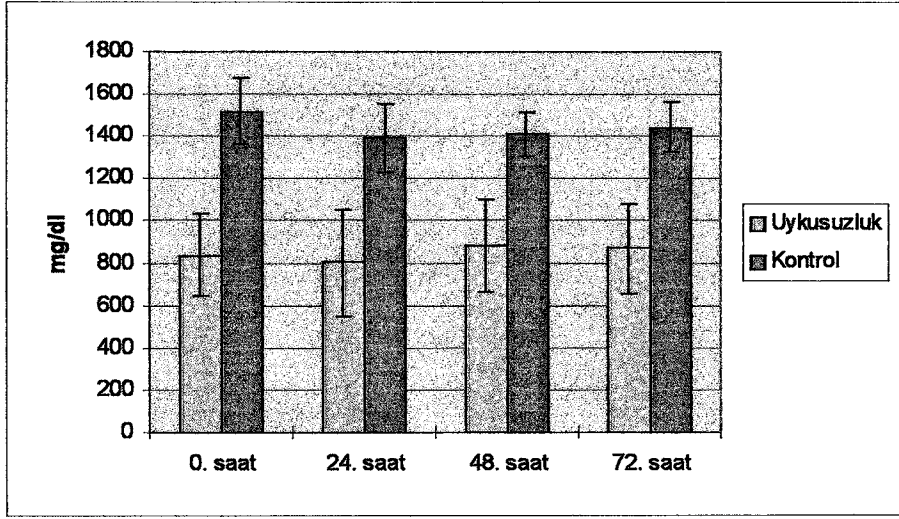
Şekil 6. CD19+ hücrelerin karşılaştırılması



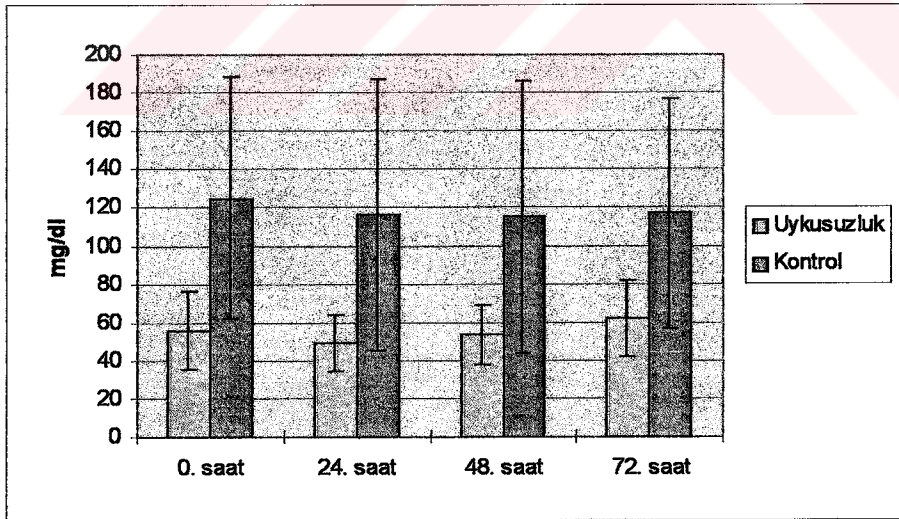
Şekil 7. CD16+ hücrelerin karşılaştırılması



Şekil 8. Kortizol değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 9. IgG değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 10. IgM değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Antijene özgül olmayan immün yanıtın önemli bir parçasını opsonizasyon oluşturmaktadır. Özellikle kompleman sistemi ve IgG tarafından gerçekleştirilen opsonizasyon, fagositoz için önemli bir hazırlık aşamasını teşkil eder (113). Polimorf nüveli lökositlerde, fagositozu kolaylaştıran tek immünglobulin grubu, IgG'dir (81). Bakteriye Fab ucu ile bağlanan IgG, Fc kısmı ile de fagositik hücre üzerinde bulunan Fc reseptörüyle etkileşime girer. Bu etkileşim, fagositozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (81). İnsanlar üzerinde yapılan ve deneklerin 77 saat süreyle uyanık tutulduğu bir çalışmada, uyanıklık süresince fagositik aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (95). Çalışmamızda, 48 saat uykusuzlukla birlikte alınan kan örneklerinde ölçülen opsonizasyon düzeylerinde, istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç, önceki çalışmayla uyumlu görünmemektedir. Ancak, fagositik aktivitenin incelendiği araştırmada uyanık kalma süresinin, bizim çalışmamıza göre daha uzun olması, geç dönemde (48 saatten uzun süren uyanıklıklarda) opsonizasyonda da uykusuzluğa bağlı değişimler görülebileceği olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Çalışmamızda ayrıca ölçülen IgG düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemesi, opsonizasyon sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Yine de, non-spesifik immün yanıtın bu yönünün uyku ile ilgisi hakkında daha detaylı fikir yürütebilmek için, opsonizasyon, fagositik aktivite ve kompleman sisteminin beraberce ele alınacağı araştırmalara ihtiyaç vardır.

İmmün sistemin diğer bir bölümünü de, edinsel immün yanıt oluşturur. Antijene özgül olan bu yanıt, çeşitli lenfosit alt gruplarının kompleks işbirliği ile sağlanmaktadır (113). Çalışmamızda elde edilen, lenfosit alt gruplarına ait

bulgulara baktığımızda, 48 saat uykusuzluk süresince olgun T- lenfositler (CD5) ve sitotoksik T- lenfositlerin oranında anlamlı bir değişiklik görmemekteyiz. Yardımcı T- lenfositler (CD4), bir gecelik uykusuzluk sonucu %18'lik anlamlı bir artış göstermiş; fakat uykusuzluk devam etmesine rağmen, 48. saat kan örneklerinde başlangıç değerine geri dönmüştür. B- lenfositlerde ise, uykusuzluk süresince anlamlı bir değişiklik olmamış; fakat, telafi uykusu sonrası düzeylerinde, %38'lik anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Literatürde, CD5 değerlerinin incelendiği herhangi bir uyku yoksunluğu çalışmasına rastlamadık. Burada 48 saatlik uyku kaybı ile CD5 değerlerinin değişmemesini, uykusuzluğun lenfosit yapımı ya da yıkımı ile ilgili süreçlerde denge bozukluğuna yol açmadığı yönünde değerlendirmekteyiz. CD8+ hücreler, sadece bir çalışmada (34) değerlendirilmiş olup, bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla aynı doğrultudadır.

Lenfosit alt grupları arasında, uyku ile ilişkili olduğu yönünde oldukça kuvvetli kanıtlar bulunan ve üzerinde çok çalışılan tek grup NK hücreleridir (CD16). NK hücreleri, virüsle enfekte olmuş hücrelerin yüzeylerinde oluşan değişiklikleri tanıyabilme ve bu hedef hücrelere bağlanarak, onları ortadan kaldırabilme yeteneğine sahip lenfositlerdir (113). Çalışmamızda, NK hücreleri 24 saat uykusuzluk sonucu, başlangıç değerine göre %37'lik bir düşüş göstermiş; uykusuzluk süresince bu düşük düzeyini korumuş ve telafi uykusu sonrasında başlangıç değerine geri dönmüştür. Kontrol grubunda ise, tüm kan örneklerinde sabit değerini korumuştur. Uyku/uyanıklık siklusu ile oldukça sıkı bir birlikteliğin izlendiği bu patern, daha önce CD16+ hücrelerin uykusuzluğa yanıtının incelendiği çalışmalarda da gözlenmiştir (34). Moldofsky ve grubunun yaptığı bir seri araştırmada ise uykusuzluk süresince NK hücrelerinin sayısı ve aktivitesinin arttığı bildirilmektedir (84, 85, 86). Sıçanlarda yapılan ilginç bir araştırmada da, selektif REM uyku yoksunluğu sonucu, NK hücrelerinin sayısının azaldığı fakat sitotoksiklerinin arttığı ileri sürülmüştür (69). NK hücrelerini konu alan uykusuzluk çalışmalarında oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak ilk defa bizim çalışmamızda, aynı koşullar altında düzenli uykusunu devam ettiren bir kontrol grubu da eklenerek, karşılaştırma imkanı elde edilmiştir. Ayrıca bir grup araştırmada kadın ve erkek denekler birlikte değerlendirilmeye alınmıştır. Oysa ki kadınlarda NK hücreleri ve SWS uykusunun, menstrüel siklusun düşük

progesteronlu fazında farklı, yüksek progesteronlu fazında farklı şekilde etkilendiğini biliyoruz (86). Çalışmamızda sadece erkek deneklerin kullanılması da, sonuçların güvenilirliği açısından bir üstünlük sağlamaktadır.

Uykusuzluğa bağlı olarak meydana gelen immün sistem değişikliklerinden sorumlu olabilecek üç temel faktör belirlenebilir: (1) uykusuzluk protokolüne bağlı olarak meydana gelebilecek olan stres reaksiyonları; (2) sirkadyen ritim etkileri; (3) homeostatik uyku dürtüsünün yoğunluğu.

Hayvan deneylerinde, uyku yoksunluğu protokolleri az ya da çok stres reaksiyonlarına neden olmaktadır. Bu tür deneylerde, hayvanı uyanık tutmak amacıyla mutlaka stresör bir etkiye maruz bırakmak gerekmektedir. İnsanlarda yapılan uyku yoksunluğu çalışmalarında ise uykusuzluk protokollerine bağlı olarak stres reaksiyonları geliştiği yönünde destekleyici kanıt yoktur. Stres reaksiyonlarında genellikle, ya hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonuna bağlı olarak glukokortikoid hormonların salgılanması; ya da sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak katekolaminlerin artışı görülür (113). İmmün sistemin incelenmediği uyku yoksunluğu çalışmalarında, deneklere yoğun fiziksel veya mental görevler yüklenmedikçe, salt uyku yoksunluğunun, plazma kortizol düzeylerinde ve üriner katekolamin düzeylerinde yükselmeye yol açmadığı görülmüştür (35). İmmün sistemle ilgili total uyku yoksunluğu çalışmalarında da, plazma kortizol düzeylerinde (34, 69, 84) ve idrar katekolamin düzeylerinde (95, 96) herhangi bir anlamlı değişme bildirilmemiştir. Çalışmamızda da, dört gün süreyle alınan sabah kan örneklerinde yapılan kortizol ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç, çalışmamızda görülen immün sistem değişikliklerinin stres reaksiyonlarından kaynaklanması ihtimalini uzaklaştırmaktadır.

İmmünolojik parametrelerin birçoğu için, sirkadyen ritim gösterdikleri ileri sürülmüştür (34, 83). Bu nedenle immün sistemde meydana gelen değişikliklerin, uykusuzluğun ortaya çıkardığı sirkadyen ritim sapmalarına bağlı olabileceği düşünülebilir. Örneğin uyku kaybı, herhangi bir immünolojik parametrenin sirkadyen ritminde bir faz kaymasına neden olabilir (34); ya da herhangi bir immün parametrenin sirkadyen ritmini, uykunun baskılayıcı etkilerinden kurtararak, belirgin hale getirebilir (34). Böyle bir etki, tiroid stimulan hormon (TSH) için ileri

sürülmüştür (6). Moldofsky ve grubu, gün içinde ve gece boyunca sık aralarla kan örnekleri toplamak suretiyle yaptıkları araştırmada, NK hücrelerinin sirkadyen ritimden ziyade, uyku/uyanıklık siklusuna bağlı bir ritim gösterdiğini ileri sürmüştür (83).

Eğer uyku yoksunluğu, artan uyanıklığa karşı bir biyolojik yanıt olarak, immün fonksiyonu doğrudan etkiliyorsa, o zaman immün yanıt değişkenlerinin homeostatik uyku dürtüsünün yoğunluğu arttıkça, buna bağlı olarak artış ya da azalış göstermesi beklenmelidir. Ayrıca bu artma ya da azalmalar, uykusuzlukla ortaya çıkan diğer güvenilir değişimlerle paralellik içinde olmalıdır. Örneğin, uyku kaybı ile ortaya çıkan nörodavranışsal değişiklikler, immün yanıt değişiklikleri ile paralellik göstermeli ve telafi uykusu sonrasında da 'rebound' etkiler gözlenmelidir. Bu doğrultuda bir değerlendirmenin gerçekleştirildiği tek çalışma, Dinges ve arkadaşlarından gelmiştir (34). Bu araştırmada uykusuzluk uzadıkça, monosit sayısında artış; NK hücrelerinde (CD16) ise azalma gösterilmiştir. Bu değerler telafi uykusu sonrasında başlangıç değerlerine geri dönmüştür. Bu profil, aynı çalışmada uygulanan kısa süreli hafıza testlerine de paralellik göstermiştir (34). Çalışmamızda, NK hücrelerinde uykusuzluğa bağlı olarak aynı yönde değişiklikler bulunmuş; fakat 'rebound' etkiler gözlenmemiştir.

Önceki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, çeşitli immün parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler bulunmasına rağmen, bu değişiklikler, fizyolojik sınırları bilinen parametreler için, bu sınırların içinde kalmıştır. Çalışmamızda ölçülen diğer kan parametreleri de (eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, lökosit sayısı) uykusuzlukla birlikte anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bu nedenle, uyku kaybına bağlı değişikliklerin, insan sağlığını bozup bozmadığı ya da ne derece bozduğu sorusu önem kazanmaktadır. İnsanlarda ve laboratuvar farelerinde, çok uzun süreli uykusuzluğun ölümle sonuçlandığı bilinmektedir (37, 38). İnsanlarda, fatal familyal insomnia adı verilen bir genetik geçişli hastalıkta, talamik çekirdeklerin dejenerasyonu ile yerleşen progresif uykusuzluk 7-25 ay içinde ölümle sonuçlanmaktadır (37). Laboratuvar sıçanlarında da ortalama 17-18 günlük uykusuzluk hiperkatabolik bir süreç sonucu ölüme yol açmaktadır (37, 38). Sıçanlarda uykusuzluk sonucu afebril septisemi geliştiği de bildirilmiştir (38). Sağlıklı insanlarda yapılan bir araştırmada,

uykusuzlukta vücut temperaturü takibi ve C reaktif protein ölçümleri ile bir subklinik enfeksiyon başlangıcını gösterebilmek mümkün olmamıştır (34). Ayrıca, uyku kaybı ile ortaya çıkan immün değişmeler iki yönlü (artma ve azalma) olduğundan dolayı, uykusuzluğun immün sistemi baskıladığı görüşü kısmen geçerliliğini kaybetmektedir.

Sonuç olarak, 48 saat uyku yoksunluğuna bağlı olarak opsonizasyon, immünglobulin G, immünglobulin M, sitotoksik T lenfositler (CD8) ve olgun T lenfositlerde (CD5) istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı değişme saptanmamıştır. NK (CD16) hücrelerinde, uykusuzluk süresince azalma ve telafi uykusu sonrasında başlangıç değerine geri dönüş gözlenmiştir. CD4+ hücrelerde 24 saatlik uykusuzlukla meydana gelen artış, NK hücrelerindeki azalmaya karşı bir reaksiyon olarak 'kompansasyon amaçlı immün aktivasyon' şeklinde düşünülmüştür. B-lenfositlerdeki (CD19) azalmanın, bu lenfositlerin kompartmantalizasyona uğrayarak periferik kandan retikuloendotelyal sisteme ve beyin omurilik sıvısına geçişine bağlı olduğu; bunun da yine, edinsel immün sistemin aktivasyonunun bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Böylece, merkez sinir sistemi ile immün sistem arasındaki karmaşık etkileşim ve karşılıklı düzenlenmenin bir görünümü olarak, 48 saate kadar olan uykusuzluğun, non-spesifik immün sistem yanıtlarından NK hücrelerinin fonksiyonunu azalttığı ve viral enfeksiyonlara, bir dereceye kadar hassasiyeti arttırdığı; buna karşı bir kompansasyon mekanizması olarak da spesifik immün sistem yanıtlarında aktivasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The number of people exposed to sleep deprivation is being increased. It has long been known anecdotally that lack of sleep increases the susceptibility to infectious diseases. In this study, our aim was to investigate the possible effects of prolonged sleep deprivation on human peripheral immune profile. For this purpose, 16 healthy non-smoker male subjects were included the study. Before the experimental procedure, the subjects underwent medical and psychiatric evaluation. Psychiatric and physical examinations and complete blood counts revealed that the subjects were in good medical health. Subjects were restricted from the use of alcohol, nicotine and caffeine during whole study. All subjects were recorded with classical polysomnographic parameters to exclude sleep pathologies such as sleep apnea syndrome or periodic movements. Then, ten subjects underwent to 48 hours sleep deprivation and remaining 6 males maintained their regular daily sleep.

Venous blood samples (20 ml each turn) were collected by 24 hour intervals during consecutive four days (0-24-48. hours of deprivation and after recovery sleep). The deprived subjects were monitored during recovery sleep to demonstrate rebound effects of deprivation. 10 ml of each sample was immediately taken to the laboratory in heparinized tubes for the measurement of lymphocyte subsets (CD4, CD8, CD5, CD16, CD19) by flow cytometry. The remaining 10 ml of each sample was centrifugated to separate serum and stored at -20°C until IgG, IgM and cortisol measurements were done.

Wilcoxon matched pair's signed ranks test was performed to compare the results of consecutive days (0-24 hour; 24-48 hour; 48-72 hour etc.) in deprived subjects and controls.

Our results showed that the proportion of NK cells were decreased during sleep deprivation ($p < 0,02$) and returned to baseline values after recovery sleep, while $CD4^+$ cells were increased in the first 24 hour of deprivation ($p < 0,05$) and returned to baseline values at 48th hour samples. Cortisol levels did not show any significant change during this procedure. Comparisons between regular sleeping control group and deprived group showed that only natural killer cell changes were deprivation-dependent.

In conclusion, the decrease in NK cell proportion in peripheral blood during sleep deprivation may reflect the suppression of non-specific immune responses and susceptibility to viral infections.



ÖZET

Uyku yoksunluğuna maruz kalan insanların sayısı her geçen gün artmaktadır. İnsanlar arasında, uykusuzluğun infeksiyöz hastalıklara hassasiyeti arttırdığına yönelik yaygın bir inanış vardır. Bu çalışmada, amacımız uzamış uykusu yoksunluğunun insanlarda periferal immün profil üzerine olası etkilerini araştırmaktı. Bu amaçla, 16 sağlıklı, sigara alışkanlığı olmayan geçen erkek çalışmaya dahil edildi. Deneysel prosedür öncesinde, denekler tıbbi ve psikiyatrik değerlendirmeye alındılar. Psikiyatrik ve fizik muayeneler ve tam kan sayımları deneklerin sağlık durumunun iyi olduğunu gösterdi. Tüm alışma süresince, deneklerin alkol, nikotin ve kafein kullanımları engellendi. Uykusu hastalıkları açısından değerlendirmek amacıyla tüm deneklerin polisomnografik kayıtları yapıldı. Daha sonra, on denek 48 saat süreyle uykusuz bırakıldı. Diğer altı kişi ise günlük düzenli uykularını devam ettirdiler.

Venöz kan örnekleri (her defasında 20 ml), ardışık dört gün süresince 24 saatlik aralıklarla toplandı (uykusuzluğun 0-24-48 saatleri ve telafi uykusu sonrası). Uykusuz kalan grup rebound etkilerini göstermek amacıyla, telafi uykusu süresince de monitörize edildi. Her rneğin 10 ml' si lenfosit alt gruplarının (CD4, CD8, CD5, CD16, CD19) *flow cytometry* ile ölümü için heparinli tüplerle laboratuvara gönderildi. Örneklerin kalan kısmı ise santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve IgG, IgM ve kortizol ölümleri yapılmaya kadar -20°C' de saklandı.

Her iki grupta da, ardışık günlere ait sonuçların karşılaştırılmasında (0-24 saat; 24-48 saat; 48-72 saat vs) *Wilcoxon matched pair's signed ranks test* kullanıldı.

Bulgularımıza göre, uykusuzluk süresince NK hücrelerinin oranında azalma ($p<0,02$) ve telafi uykusu sonrasında eski değerine dönüş gözlenmiştir. CD4+ hücreler, uykusuzluğun ilk 24 saatinde artmış ($p<0,05$), ve 48. Saatte eski

değerine dönmüştür. Deney süresince kortizol değerlenlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Düzenli uyku uyuyan kontrol grubu ile uykusuzluk grubunun sonuçları karşılaştırıldığında sadece NK hücrelerine ait olan değişikliklerin uykusuzlukla ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Sonuçta, uykusuzluk süresince periferal kanda gözlenen NK hücrelerinin oranındaki düşüşün, non-spesifik immün yanıtlardaki bir baskılanmayı ve viral infeksiyonlara hassasiyetteki artışı yansıttığı düşünülmüştür.



KAYNAKLAR

1. Acherman P, Borbely AA. Simulation of human sleep: ultradian dynamics of EEG slow wave activity. *J Biol Rhythms*, 1990, 5: 141-157
2. Ado A, Goldstein MM. The primary immune response in rabbits after lesion of the different zones in the medial hypothalamus. *Ann Allergy*, 1973, 31(12): 585-589
3. Akerstedt T, Folkard S. A model of human sleepiness In: J Horne (ed) *Sleep '90*, Pontenagel Press, Bochum 1990, pp: 310-313
4. Akerstedt T, Palmblad J, de la Torre B. Adrenocortical and gonadal steroids during sleep deprivation. *Sleep*, 1980, 3: 23-30
5. Akerstedt T. Altered sleep-wake patterns and circadian rhythms. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1979, 469: 1-48
6. Allan J, Cseizler C. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 508-512
7. Angus RG, Heslegrave RJ, Myles WS. Effects of prolonged sleep deprivation with and without chronic physical exercise, on mood and performance. *Psychophysiology*, 1985, 22: 276-282
8. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 1953, 118: 273 -274
9. Berczi I, Hagy E, Kovacs K, Horvath E. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinol Copenh*, 1981, 98(4): 506-513
10. Blake H, Gerard RW. Brain potentials during sleep. *Am J Physiol*, 1937, 119: 692-703
11. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev*, 1989, 69: 1-32
12. Bonnet MH, Rossa RR. Sleep and performance in young adults and older insomniacs and normals during acute sleep loss and recovery. *Biol Psychol*, 1987, 25: 153-172
13. Bonnet MH. Effect of 64 hours of sleep deprivation upon sleep in geriatric normals and insomniacs. *Neurobiol Aging*, 1986, 7: 89-96
14. Bonnet MH. Sleep Deprivation In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine 2nd Edn*. WB Saunders Comp, Philadelphia 1994, pp: 50-67
15. Borbely AA. A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1982b, 1: 195-204
16. Borbely AA. Sleep regulation: circadian rhythm and homeostasis In: D Ganten, D Pfaff (eds) *Current topics in Neuroendocrinology*, Springer Verlag, Berlin 1982a, 1: 83-103
17. Borbely AA. Sleep: circadian rhythm versus recovery process In: M Koukko, D Lehmann, J Angst (eds) *Functional States of the Brain: their determinants*. Elsevier, Amsterdam 1980, pp: 151-161
18. Brazier MAB. *A History of the Electrical Activity of the Brain*. The Macmillan Company, New York 1961, pp: 110-115
19. Bremer F. 'Cerveau isolé' et physiologie du sommeil. *C R Soc Biol*, 1936, 122:460-464
20. Carpenter GA, Grossberg S. A neural theory of circadian rhythms: Aschoff's rule in diurnal and nocturnal mammals. *Am J Physiol*, 1984, 247: R1067-R1082

21. Carpenter GA, Grossberg S. Mammalian circadian rhythms: a neural network model. *Lect Math Life Sci*, 1987, 19: 151-203
22. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC. Sleep loss in young adolescents. *Sleep*, 1981, 4: 299-312
23. Claman HN. How corticosteroids work. *J Allergy Clin Immunol*, 1975, 55(3): 145-51
24. Comsa J, Leonhardt H, Schwartz JA. Influence of the thymus-corticotropin-growth hormone interaction on the rejection of skin allografts in the rat. *Ann NY Acad Sci*, 1975, 249:387-401
25. Copper KR, Phillips BA. Effect of short term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol*, 1982, 53: 855-858
26. Daan S, Beersma DGM. Circadian gating of human sleep-wake cycles In: MC Moore, CA Czeisler (eds) *Mathematical Models of the Circadian Sleep-Wake Cycle*, Raven Press, New York 1984, pp: 129-158
27. De Manaceine M. Quelques observations experimentale sur l'influence de l'insomnie absolute. *Arch Ital Biol*, 1894, 21: 322-325
28. De Sarro GB, Masuda Y, Ascioti C, Audino MG, Nistico G. Behavioral and ECoG spectrum changes induced by intracerebral infusion of interferons and interleukin -2 in rats are antagonized by naloxon. *Neuropharmacology*, 1990, 29: 167-179
29. de Wied D, Bohus B, van Ree JM, Urban I. Behavioral and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978, 204(3): 570-580
30. de Wied D. Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH and beta-LPH. *Ann NY Acad Sci*, 1977, 297: 263-274
31. Dement W, Kliezman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1957, 9: 673-690
32. Dinarello CA, Rosenwasser LJ, Wolff SM. Demonstration of a circulating suppressor factor of thymocyte proliferation during endotoxin fever in humans. *J Immunol*, 1981, 127(6): 2517-2519
33. Dinarello CA. The biology of interleukin-1. *FASEB J*, 1988, 2: 108-113
34. Dinges D, Douglas S, Zaugg L, Campbell D, McMann J, Whitehouse W, Orne E, Kapoor S, Icaza E, Orne M. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 h of sleep deprivation. *J Clin Invest*, 1994, 93: 1930-1939
35. Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S. Sleep deprivation and human immune function. *Adv in Neuroimmunol*, 1995, 5: 97-110
36. Eremina OF, Devoino LV. Production of humoral antibodies in rabbits following destruction of the nucleus of the midbrain raphe. *Bull Eksp Biol Med*, 1973, 74(2): 58-60
37. Everson CA. Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat. *Behav Brain Res*, 1995, 69: 43-54
38. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defence. *Am J Physiol*, 1993, 265: R1148-R1154
39. Feinberg I. Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiat Res*, 1974, 10: 283-306
40. Fischman MW, Schuster CR. Cocaine effects in sleep deprived humans. *Psychopharmacology*, 1980, 72: 1-8
41. Garcia-Arraras JE, Pappenheimer JR. Site of action of sleep-inducing muramyl peptide isolated from human urine: microinjection studies in rabbit brains. *J Neurophysiol*, 1983, 49(2): 528-533

42. Gilman SC, Schwartz JM, Milner RJ, Bloom FE, Feldman JD. Beta endorphin enhances lymphocyte proliferative responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(13): 4226-4230
43. Gisler RH. Stress and the hormonal regulation of the immune response in mice. *Psychother-Psychosom*, 1974, 23(1-6): 197-208
44. Graf MV, Kastin AJ. Delta sleep inducing peptide (DSIP) a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 1984, 8: 83-93
45. Gunter TC, van der Zande RD, Wiethoff M. Visual selective attention during meaningful noise and after sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987, 40 (Suppl): 99-107
46. Hartley L, Shirley E. Sleep loss, noise and decisions. *Ergonomics*, 1977, 20: 481-489
47. Hartmann E, Orzack MH, Branconnier R. Sleep deprivation deficits and their reversal by d- and l-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 1977, 53: 185-189
48. Hayaishi O. Molecular mechanisms of sleep wake regulation: roles of prostaglandins D2 and E2. *FASEB J*, 1991, 5: 2575-2581
49. Hess WR. Das schlafsyndrom als folge diencephaler reizung. *Helv Physiol Pharmacol Acta*, 1944, 2: 305-344
50. Horne J, Pettit AN. High incentive effects on vigilance performance during 72 hours of total sleep deprivation. *Acta Psychol*, 1985, 58: 123-139
51. Horne J, Wilkinson S. Chronic sleep reduction: daytime vigilance performance and EEG measures of sleepiness, with particular reference to "practice" effects. *Psychophysiology*, 1985, 22: 69-78
52. Horne J. *Why we sleep*. Oxford University Press, New York 1987
53. Jankovic BD, Isakovic K. Neuro-endocrine correlates of immune response I. Effects of antibody production, Arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1973, 45(3): 360-372
54. Johnson HM, Smith EM, Torres BA, Blalock JE. Regulation of the in vitro antibody response by neuroendocrine hormones. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(13): 4171-4174
55. Johnson LC, Naitoh P, Moses JM, Lubin A. Interaction of REM deprivation and stage 4 deprivation with total sleep loss: experiment 2. *Psychophysiology*, 1974, 11: 147-159
56. Jovanovic UJ. General considerations of sleep and sleep deprivation In: R Degen, EA Rodin (eds) *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*, Elsevier Science Publishers BV, 1991, pp: 205-215
57. Karacan I, Rosenbloom AL, Williams RL. Slow wave sleep deprivation in relation to plasma growth hormon concentration. *Behav Neuropsychiatry*, 1971, 2: 11-14
58. Kawato M, Fujita K, Suzuki R, Winfree AT. Three oscillator model of the human circadian system controlling the core temperature rhythm and the sleep-wake cycle. *J Theo Biol*, 1982, 98: 369-392
59. Kemp B, Kamphuisen HAC. Stimulation of human hypnograms using a Markov chain model. *Sleep*, 1986, 5: 405-414
60. Kleitman N. The effects of prolonged sleeplessness on man. *Am J Physiol*, 1923, 66: 67-92
61. Kollar EJ, Namerow N, Pasnav RO, Naitoh P. Neurological findings during prolonged sleep deprivation. *Neurology*, 1968, 18: 836-840
62. Krueger J, Walter J, Levin C. Factor S and related somnogens: An immune theory for slow wave sleep In: DJ McGinty, RD Collin, A Morrison, PL Parmeggiani (eds) *Brain Mechanisms of Sleep*. Raven Press, New York 1985, pp:253-275
63. Krueger JM, Dinarello CA, Chedid L. Promotion of slow wave sleep (SWS) by a purified interleukin-1 (IL-1) preparation. *Fed Proc*, 1983, 42: 356

64. Krueger JM, Dinarello CA, Shoham S, Davenne D, Walter J, Kubillus S. Interferon alpha 2 enhances slow wave sleep in rabbits. *Int J Immunopharmacol*, 1987, 9: 23-30
65. Krueger JM, Kapas L, Opp MR, Obal F. Prostaglandin E2 and D2 have little effect on rabbit sleep. *Physiol Behav*, 1992, 51: 481-485
66. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep promoting effects of endogenous pyrogen (IL-1). *Am J Physiol*, 1984, 246: R994-R999
67. Krueger JM, Walter J, Karnovsky ML, Chedid L, Choay JR, Lafrancier P, Lederer E. Muramyl peptides variation of somnogenic activity with structure. *J Exp Med*, 1984, 159: 68-76
68. Krueger JM. Somnogenic activity of immune response modifiers. *TIPS*, 1990, 11: 122-126
69. Landis C, Tsuji J, Lentz M, Shaver J, Pollack S. REM sleep deprivation effects on NK cell cytotoxicity and lymphocyte subpopulations from peripheral blood in male rats. Chicago 1996 APSS sleep congress abstract book, p: 175
70. Legedre R, Pieron H. Distribution des altérations cellulaires du système nerveux dans l'insomnie expérimentale. *C R Soc Biol*, 1908, 64: 1102-1104
71. Legedre R, Pieron H. Le problème des facteurs du sommeil. Résultats d'injections et intracérébrales de liquides insomniques. *C R Soc Biol*, 1910, 68: 1077-1079
72. Lubin A, Hord DJ, Tracy ML, Johnson LC. Effects of exercise bedrest and napping on performance decrement during 40 hours. *Psychophysiology*, 1976, 13: 334-339
73. Macris NT, Schiavi RC, Camerino MS, Stein M. Effect of hypothalamic lesions on passive anaphylaxis in the guinea pig. *Am J Physiol*, 1972, 222(4): 1054-1057
74. Masek K, Kadlec O. Sleep factor, muramyl peptides and the serotonergic systems. *Lancet*, 1983, 2: 1277
75. Masek K, Kadlecova O, Petrovicky P. 2nd Int Conference on Immunopharma. Abstracts, 1982, p: 341
76. Masek K, Kadlecova O, Rascova H. Brain amines in fever and sleep cycle caused by streptococcal mucopeptide. *Neuropharmacology*, 1973, 12(11): 1039-1047
77. McCain HW, Lamster IB, Bozzone JM. Beta-endorphin modulates human immune activity via non-opiate receptor mechanisms. *Life Sci*, 1982, 31(15): 1619-1624
78. McCarley RW, Hobson JA. Neural excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 1975, 189: 58-60
79. McCarley RW, Massaquoi S. A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. *Am J Physiol*, 1986, 251: R1011-R1029
80. McCarley RW, Massaquoi S. Neurobiological substrates of the revised limit cycle reciprocal interaction model of REM sleep control. *J Sleep Res*, 1992, 1: 126-131
81. Melchart D, Martin P, Hallek M, Holzmann M, Jurcic X, Wagner H. Circadian variation of the phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes and of various other parameters in 13 healthy male adults. *Chronobiol Int*, 1992, 9(1): 35-45
82. Mendelson WB, Slater S, Gold P, Gillin JC. The effect of growth hormone administration on human sleep: a dose-response study. *Biol Psychiatry*, 1980, 15(4): 613-618
83. Moldofsky H, Jiang CG, Lue FA, Poplonski L, Gorczynski RM. Circadian sleep/wake related changes in natural killer and T cells in humans. 13. European Congress on Sleep Research, 16-21 June 1996, Brussels Belgium, Abstract Book p: 165
84. Moldofsky H, Lue FA, Davidson J, Gorczynski RM. Effects of sleep deprivation on human immune functions. *FASEB J*, 1989b, 3: 1972-77
85. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone EC, Gorczynski RM. The relationship of interleukin-1 and immune function to sleep in humans. *Psychosom Med*, 1986, 48: 309-318

86. Moldofsky H, Lue FA, Shahal B, Jiang CG, Gorczynski RM. Diurnal sleep/wake related immune functions during the menstrual cycle of healthy young women. *J Sleep Res*, 1995, 4: 150-159
87. Moruzzi G, Magoun H. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1949, 1: 455-473
88. Moruzzi G. The sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol*, 1972, 64: 1-165
89. Naitoh P, Pasnau RO, Kollar EJ. Psychopathological changes after prolonged deprivation of sleep. *Biol Psychiatry*, 1971, 3: 309-320
90. Nakao M, McGinty D, Szymusiak R, Yamamoto M. Human circadian system model based on thermoregulatory mechanism of slow wave sleep. *Proc 5th Symp Biol Physiol Eng (Japan)*, 1990a, pp: 217-220
91. Nakao M, Takahashi T, Mizutani Y, Yamamoto M. Simulation study on dynamics transition in neural network model. *Biol Cybern*, 1990b, 63: 243-250
92. O'doriso MS, Wood CL, O'doriso TM. Vasoactive intestinal peptide and neuropeptide modulation of the immune response. *J Immunol*, 1984, 135: 792S-796S
93. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Minireview. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *PSEBM*, 1992, 201: 16-27
94. Palmblad J, Akerstedt T, Froberg J. Thyroid and adrenomedullary reactions during sleep deprivation. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1979, 90: 233-239
95. Palmblad J, Cantell K, Strander H, Froberg J, Karlsson C, Levi L, Ganstrom M, Unger P. Stressor exposure and immune response in man: Interferon producing capacity and phagocytosis. *J Psychosom Res*, 1976, 20: 193-199
96. Palmblad J, Petrini B, Wasserman J, Akerstedt T. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med*, 1979, 41: 273-278
97. Pappenheimer JR. Induction of sleep by muramyl peptides. *J Physiol*, 1983, 335: 1-11
98. Patrick GTW, Gilbert JA. On the effects of loss of sleep. *Psychol Rev*, 1896, 3: 469-483
99. Petrovicky P, Kadlecova O, Masek K. Mutual connection of the raphe system and hypothalamus in relation to fever. *Brain Res Bull*, 1981, 7(2): 131-149
100. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1987, 91: 29-32
101. Plotnikoff NP. The central nervous system control of the immune system: enkephalins. *Psychopharmacol Bull*, 1982, 18(4): 148
102. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Brain Information Service, University of California, Los Angeles 1968
103. Robinson ES, Herman SO. Effects of loss of sleep. I *J Exp Psychol*, 1922, 5: 19-32
104. Rodin EA, Luby ED, Gottlieb JS. The EEG during prolonged experimental sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1962, 14: 544-551
105. Ross JJ. Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch Neurol*, 1965, 12: 399-403
106. Sallanon M, Buda C, Janin M, Jouvet M. Restoration of paradoxical sleep by cerebrospinal fluid transfer to PCPA pretreated insomniac cats. *Brain Res*, 1982, 251(1): 137-147
107. Schiavi RC, Macris NT, Camerino MS, Stein M. Effect of hypothalamic lesions on immediate hypersensitivity. *Am J Physiol*, 1975, 228(2): 596-601
108. Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO₂ but not load compensation. *Chest*, 1983, 695-698

109. Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA, Krueger JM. Recombinant tumor necrosis factor and interleukin -1 enhance slow wave sleep. *Am J Physiol*, 1987, 253: R142-R149
110. Spies HG, Whitmeyer DI, Sawyer CH. Patterns of spontaneous and induced paradoxical sleep in intact and hypophysectomized rabbits. *Brain Res*, 1970, 18(1): 155-64
111. Strogatz SH. *The mathematical structure of the human sleep-wake cycle*. Springer Verlag, Berlin 1986
112. Susic V, Kovacevic-Ristanovic R. Effects of restricted sleep with different exercise loads upon subsequent sleep. *Arch Int Physiol Biochim*, 1980, 88: 1-13
113. Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı Cilt II*, İ. Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul 1993, pp: 134-144.
114. Thrasher SG, Bernardis LL, Cohen S. The immune response in hypothalamic lesioned and hypophysectomized rats. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1971, 41(6): 813-820
115. Tobler I, Borbely AA, Schwyzer M, Fontana A. Interleukin -1 derived from astrocytes enhances slow wave activity in sleep EEG of rat. *Eur J Pharmacol*, 1984, 104: 191-192
116. Tyrey L, Nalbandov AV. Influence of anterior hypothalamic lesions on circulating antibody titers in the rat. *Am J Physiol*, 1972, 222(1): 179-185
117. Ueno R, Honda K, Inoue S, Hayaishi O. Prostaglandin D2 a cerebral sleep inducing substance in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80: 1735-1737
118. Urban I, de Wied D. Changes in excitability of the theta activity generating substrate by ACTH4-10 in the rat. *Exp Brain Res*, 1976, 24: 325-334
119. Walsh JK, Muehlbach MJ, Humm TM. Effect of caffeine on physiological sleep tendency and ability to sustain wakefulness at night. *Psychopharmacology*, 1990, 101: 271-273
120. Walter JS, Meyers P, Krueger JM. Microinjection of interleukin-1 into brain: separation of sleep and fever responses. *Physiol Behav*, 1989, 45: 169-176
121. Webb WB, Agnew HWJ. Sleep: Effects of restricted regime. *Science*, 1965, 150: 1745-1747
122. Webb WB, Agnew HWJ. The effects of a chronic limitation of sleep length. *Psychophysiology*, 1974, 11: 265-274
123. Webb WB, Agnew HWJ. The effects on subsequent sleep of an acute restriction of sleep length. *Psychophysiology*, 1975, 12: 367-370
124. Webb WB, Agnew Jr HW. Stage 4 sleep: influence of time course variables. *Science*, 1971, 174: 1354-1356
125. Webb WB, Levy CM. Effects of spaced and repeated total sleep deprivation. *Ergonomics*, 1984, 27: 45-58
126. Wever RA. Mathematical models of circadian one- and multi-oscillator systems. *Lect Math Life Sci*, 1987, 19: 205-265
127. Wever RA. Models of interaction between ultradian and circadian rhythms: Toward a mathematical model of sleep In: H Schulz, P Lavie (eds) *Ultradian Rhythms in Physiology and Behaviour Exp Brain Res Suppl*, 1985, 12: 309-317
128. White DP, Douglas NJ, Pickett CK. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 128: 984-986
129. Wilkinson RT. Interaction of lack of sleep with knowledge of results, repeated testing and individual differences. *J Exp Psychol*, 1961, 62: 263-271
130. Wilkinson RT. Sleep deprivation In: OG Edholm, A Bacharach (eds) *The Physiology of Human Survival*. Academic Press, New York 1965, pp: 399-430
131. Winfree AT. Impact of a circadian clock on the timing of human sleep. *Am J Physiol*, 1983, 245: R497-R504

132. Wittern R. Sleep theories in the Antiquity and in the Renaissance In: J Horne (ed) Sleep '88, Gustav Fischer Verlag, New York 1989, pp: 11-22
133. Wybran J, Appelboom T, Famaey JP, Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T-lymphocytes. J Immunol, 1979, 123(3): 1068-1070

