

YANITINI ARAYAN ESKİ BİR SORU: NİÇİN UYURUZ?

AN OLD QUESTION SEEKING FOR ITS ANSWER: WHY WE SLEEP?

Levent ÖZTÜRK*

ÖZET

Uyku karmaşık, yüksek derecede organizasyon gösteren, birçok iç ve dış faktörden etkilenen, belli dönemlerinde beyinin uyanıklık kadar aktif olduğu, geri dönüşümlü bir bilinçsizlik ve seçici yanıtızlık özellikleri gösteren bir süreçtir. Uyku fizyolojisi konusundaki bilgilerimizin hızla artması ve uykuyu oluşturan mekanizmaların çoğunun aydınlatılmasına rağmen uykunun işlevi, diğer deyişle “niçin uyuruz?” sorusunun yanıtı gizemini korumaktadır. Uyku ile ilgili birçok hipotezleri sürülmesine rağmen bunlardan hiçbirisi uyku araştırmacılarını inandıracak düzeyde deneysel kanıt sağlayamamıştır. Bu hipotezler arasında, enerjinin korunması, beyin detoksifikasyonu, beyin termoregülasyonu, doku yenilenmesi, öğrenme ve bellek oluşumu sayılabilir. REM uykusunun tanımlanmasından sonra bu uyku dönemi ile öğrenme ve bellek pekiştirme arasında bağlantı olduğunu gösteren önemli çalışmalar yapılmıştır. Ancak, uyku olmadan öğrenme mümkün görünmekte, her uyku dönemini mutlaka bellek pekiştirmesinin takip edip etmediği bilinmemekte ve insanlarda bellek pekiştirmesine olan gereksinim uyku oluşması için gerekli ve yeterli bir nedendir denilememektedir. Son dönemde ileri sürülen ilgi çekici hipotezlerden biri de uykunun beyinde sinaptik ağırlığı düzenlediğini savunan sinaptik homeostasis hipotezidir. Bu hipoteze göre uyanıklık süresince beyinde kortikal devrelerde sinaptik potansiyasyon olmaktadır; bu potansiyasyon yavaş dalga aktivitesi ile ilişkilidir; yavaş dalga aktivitesi sinaptik büyümeyi eski haline getirecek şekilde sinaptik küçülme sağlamaktadır. Elli yıllık araştırmaya rağmen uykunun işlevi ile ilgili söylenebilen ve herkesin hemfikir olduğu tek açıklama şudur: uykululuğu engellemek için uyuruz. Böyle bir bakış açısı, “acıkmayı engellemek için yemek yeriz” ya da “susamak için su içeriz” açıklamaları kadar umutsuz görünmektedir. Uyku tıbbının kurucularından Allen Rechtschaffen, yukarıdaki açıklama için şöyle söylemektedir: Bu doğru ise uyku, doğanın yaptığı en büyük hatalardan biridir.

Anahtar kelimeler: Uyku işlevi, uyku fizyolojisi, uyku-uyanıklık döngüsü

ABSTRACT

Sleep represents a complicated, reversible process affected from many internal and external factors, and characterized by unconsciousness, selective unresponsiveness and high level organization. Brain is as active as wakefulness during certain stages of sleep. Although our knowledge on sleep physiology is rapidly growing and many of the mechanisms generating sleep are elucidated, the function of sleep, in other words, the answer of the question “why we sleep?” remains its mystery. Although many hypotheses oriented towards sleep function rised, none of them has proven experimental evidence sufficient to persuade sleep researchers. These hypotheses include energy conservation, brain detoxification, brain thermoregulation, tissue restoration and learning and memory consolidation. Following the discovery of REM sleep, critical studies demonstrating a relationship between learning, memory consolidation and that sleep stage were performed. However, learning without sleep seems possible; it is not clear that each sleeping period always followed by a memory consolidation process; and it is not easy to say that in humans, need for memory consolidation is necessary and sufficient for sleep generation. One of the recent attractive hypotheses is synaptic homeostasis which suggests that sleep regulates synaptic weight in brain. According to that hypothesis, synaptic potentiation occurs in cortical circuits of brain during wakefulness; this potentiation correlates with slow wave activity; slow wave activity leads to synaptic reduction which recovers synaptic potentiation. Despite research of fifty years, the only explanation everybody agree with is that: we sleep to overcome sleepiness. Such a point of view is as hopeless as explanations like “we eat to overcome hunger” or “we drink to overcome thirst”. Allen Rechtschaffen, one of the founders of sleep medicine, says for the above explanation that: If this is true, sleep is one of the biggest mistakes that nature made.

Key words: Sleep Function, sleep physiology, sleep-wake cycle

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 20.02.2007

* Trakya Üniversitesi, Trakya Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne
(İletişim kurulacak yazar: leventozturk@trakya.edu.tr)

GİRİŞ

Uyku, karmaşık, yüksek derecede organizasyon gösteren, birçok iç ve dış faktörden etkilenen, belli dönemlerinde beyinin uyanıklık kadar aktif olduğu, geri dönüşümlü bir bilinçsizlik ve seçici yanıtızlık özellikleri gösteren bir süreçtir. Tüm vücudu ilgilendiren etkileri olsa da uyku beyinin bir işlevidir. Beyinsapı, hipotalamus, talamus ve bazal önbeyin bölgelerinde yerleşmiş merkezlerden kaynaklanır. Uyku fizyolojisi konusundaki bilgilerimizin hızla artması ve uykuyu oluşturan mekanizmaların çoğunun aydınlatılmasına rağmen uykunun işlevi, diğer deyişle “niçin uyuruz?” sorusunun yanıtı gizemini korumaktadır. Uykunun işlevine yönelik ilk hipotezlerin uykuyu bir bütün olarak ele aldığı görülmektedir. Ancak, hızlı göz küresi hareketleri ile belirlenen “rapid eye movement-REM” uykusunun keşfedilmesinden (3) sonra REM-dışı (NREM) uyku ve REM uykusu için farklı işlevleri sürüldüğü dikkati çekmektedir. Söz konusu hipotezler arasında, enerjinin korunması (4), beyin detoksifikasyonu (18), beyin termoregülasyonu (29), doku yenilenmesi (1), ve öğrenme ve bellek oluşumu (27) sayılabilir. Son dönemde ileri sürülen ilgi çekici hipotezlerden biri de uykunun beyinde sinaptik ağırlığı düzenlediğini savunan sinaptik homeostasis hipotezidir (41,42). Bu hipoteze göre uyanıklık süresince beyinde kortikal devrelerde sinaptik potansiyasyon olmaktadır; bu potansiyasyon yavaş dalga aktivitesi ile ilişkilidir; yavaş dalga aktivitesi sinaptik büyümeyi eski haline getirecek şekilde sinaptik küçülme sağlamaktadır.

Bu yazıda uykunun işlevine yönelik ileri sürülmüş ve ilgi görmüş hipotezler, tarihsel bir sıra içinde ele alınacaktır. Bu yaklaşımda uyku araştırmalarında milat olarak kabul edilen, REM uykusunun tanımlanması birinci, son on yıllık dönem ise ikinci hareket noktasını oluşturacak ve günümüze kadar olan zaman dilimi üç bölümde incelenecektir: (1) 1953 öncesi dönem, (2) 1953 - 1995 yılları arası ve (3) 1995 sonrası dönem.

1953 Öncesi Dönem

Bu dönemdeki uyku teorileri “niçin uyuruz” sorusundan çok “nasıl uyuruz” sorusunu yanıtlamaya çalışmıştır. Homeros’un İliada destanında, uykudan sıklıkla “all-tamer” terbiyecisi olarak bahsedilir. Uyku, insanların ve mitolojik tanrıların dahi karşı koyamadığı bir güçtür. Gücü dışında uykunun bir başka özelliği de ölümlü olan yakınlığı ya da benzerliğidir. Homeros’tan sonra bu ilişki arkaik çağın ikinci büyük şairi Hesiod tarafından da konu edilir. Theogony adlı şiirinde Thanatos ve Hypnos, karanlık gecede Hades’te yaşayan çocuklardır. Kuşkusuz, bu yakınlığı ölüm ve uykunun görüntüdeki benzerliğinden kaynaklanmaktadır (43). Bu dönem görüşlerinde uyku, ölüm ile yaşam arasında bir ara durum olarak görülmektedir. İkisine de yol açan fizyolojik mekanizmalar aynıdır; Sadece durumun şiddeti farklıdır (43). İsa’dan önce altıncı yüzyılda yaşayan Kroton’lu Alcmaeon uyku ile ilgili fizyolojik bir açıklama yapmıştır. O’na göre, uyku, kanın derideki damarlardan vücudun iç bölgelerine doğru çekilmesi ile oluşmaktadır; perifere geri dönmesi ile de tekrar uyanıklık oluşur. Kanın tamamen çekilmesi ise ölüm anlamına gelir. Hipokrat da uyanırken insanın dışı sıcak, içi soğuk, uykuda iken dışı soğuk içi sıcak tanımlamasını yapmıştır. Günümüzde, vücut sıcaklığının hipotalamus tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Yine, hipotala-

musta bulunan hipokretin/oreksin nörotransmitter yolunun keşfedilmesi (40) ve bunun uyku/uyanıklık kontrolündeki öneminin ortaya konulması, hem vücut sıcaklığı hem de uyku düzenlenmesinde hipotalamusu ön plana çıkarmış ve belki de daha Hipokrat döneminde uyku ve vücut sıcaklığı birlikteliği üzerine yapılan gözlemlerin bilimsel zeminini oluşturmuştur. Ondokuzuncu yüzyılda beyin, kalp ve vasküler sistemin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte uyku ve beyin arasındaki ilişki tarif edilmeye çalışıldı. Bazı yazarlar uykunun beyin (kan ile) konjesyonu nedeniyle ortaya çıktığını iddia ederken diğerleri, kanın beyinden çekilmesine bağlı “serebral anemi” görüşünü ortaya attı. Bazıları daha iyi uyumak için yastık sayısını arttırırken diğerleri ise düz yerde yatmayı tercih ediyordu. Ondokuzuncu yüzyılda davranışsal açıklamalar da dikkati çekti. Uykuyu dıştan gelen uyarıların yokolmasına bağlayan teori çok destek gördü. Uyarı ortadan kaldırıldığında, uyku görülmekteydi. Aynı yüzyılın sonunda Dr. Eduard Claparède tarafından ileri sürülen teori çok taraftar buldu. O’na göre uyku pasif bir olay değil, yorgunluğu engelleyen aktif bir süreçti. Toksik maddeler biriktiği için ya da bitkin düştüğümüz için uyumayız, bitkinliği engellemek için uyuruz. Başlangıçta fikir oldukça ilgi çekiciydi. Ancak, bu görüş aç kalmayı engellemek için yemek yeriz demek gibi birşeydi. Günümüzde, yemek yememizin nedeninin aç kalmayı engellemek olmadığı herkes tarafından bilinmektedir.

Yirminci yüzyılın başlarında “humoral teoriler” olarak adlandırılacak fikirler öne sürüldü. Ortak noktaları, beyinde uyanıklık süresince bazı maddelerin biriktiği ve bunların uykuya neden olduğuydu. Bu maddeler arasında laktik asitten, kolesterole kadar birçokları sayıldı. Bindokuzyüzlü yılların başında, Dr. Rene Legendre ve Dr. Henri Piéron uykusuz bıraktıkları köpeklerin beyin omurilik sıvısını alarak sağlıklı köpeklere verdiklerinde bunların uykusuz olmadıkları halde uyuduklarını gösterdiler. Uykusuzluk süresince beyinde biriktiğini düşündükleri bu maddeye “hipnotoksin” adını verdiler (26). Bu deney, neredeyse 1980’lere kadar sürecek olan bir akımın başlangıç noktasını oluşturdu ve araştırmacıların bir uyku faktörü izole etmek için uğraşmalarına neden oldu. Harvard Tıp Okulu’nda uzun yıllar çalışan Dr. Pappenheimer uyku maddeleri (doğal olarak beyinde bulunan ve uykuya neden olan) üzerine araştırmalar yapmaktaydı. En ünlü çalışmalarından birinde (34), uykusuz bıraktığı keçilerin beyin-omurilik sıvısından bilinmeyen bir madde elde etti. Buna “S Faktörü” adını verdi. Diğer hayvanlara verildiğinde uykuya neden oluyordu. Bu madde daha sonra insan idrarından da izole edildi (10). Bir gramın yedi milyonda biri kadar S Faktörü izole etmek için 3000 L idrar toplamak gerekiyordu. Yine de bu miktar yeterli uyumaya yetecek 500 doza bölünebiliyordu. Daha sonra yapılan çalışmalarda Faktör S’nin bakteri duvarındakine benzer bir muramil peptid olduğu bulundu. Tüm bu çalışmalar ilgi çekici olmakla birlikte “niçin uyuruz?” sorusuna bir açıklık getirmedi.

1953 - 1995 Yılları

REM uykusunun tarif edilmesinden sonra uykuya yönelik işlevlerin REM ve NREM uyku için ayrı ayrı ileri sürüldüğü görülmektedir. Bu dönemde her iki tip uyku için de en çok ilgi gören hipotezler Tablo 1’de verilmiştir. Bu yıllarda uykunun

Tablo 1. 1953 ve 1995 yılları arasında ileri sürülen popüler uyku teorileri

	İlgili makaleler	Tanım
NREM uykusu		
-Doku yenilenmesi	Adam 1977	Uyku, uyanıklığın organizma üzerindeki bozucu etkisini giderir.
-Enerji korunumu	Berger 1995	Uyku, endoterminin yüksek enerji maliyetini dengelemek için organizmanın termostatını kapatır.
-Beyin termoregülasyonu	McGinty 1990	Yavaş dalga uykusu, uyanıklık süresince yüksek metabolik aktivite nedeniyle ısınan beyini soğutarak zarar görmesini engeller. Serebral metabolik hızı düşürerek beyin yorgunluğunu düzeltir.
REM uykusu		
Ontogenetik hipotez	Roffwarg 1966	Büyüyen beyinin uygun şekilde gelişebilmesi için uyarılmaya gereksinimi vardır. REM uykusu bu uyarılmayı endojen yoldan sağlar.
Homeostatik hipotez	Ephron & Carrington 1960	REM uykusu, NREM uykuda azalan kortikal aktivite düzeyini dengeler ve kortikal tonusu kabul edilebilir sınırlar arasında korur.
Filogenetik hipotez	Snyder 1966	Uyku, canlıyı tehlikelere karşı savunmasız bırakmaktadır. REM uykusu, uyanıklıktaki kadar aktif bir beyin sağlayarak tehlikelere karşı geçici bir pencere açmaktadır.

daha çok vücudun tümüne yönelik bir işlevi olduğu düşünülmüştür. Seksenli yıllarda Allan Hobson (15), Abraham Lincoln'ün meşhur sözünü (Governments of the people, by the people, for the people shall never perish from the earth) uyku için değiştirerek (Sleep is of the brain, by the brain, for the brain.) uykunun vücut için değil beyin için olduğunu vurgulamıştır: Uyku, beyin tarafından ortaya konulan, beyindeki değişikliklerle tanımlanan ve sonuçları beyin yararına olan bir süreçtir.

NREM uykusu teorileri

1) Doku yenilenmesi: Uykunun beyin için gerekli olduğu düşünülse, yenileme işlevinin sadece beyin için değil tüm vücut için ve sadece uyku sırasında gerçekleştiği bu teoride iddia edilmektedir (1). Bu görüşün kabul görme nedenleri şöyle sıralanabilir (16): (a) uyku süresince hücre bölünme hızında artış, (b) insanlarda büyüme hormonunun uykuda salgılanması, (c) Gün içi egzersizi takiben o gece uykusunda derin uyku bölümünün artışı.

Doku tamiri ve protein sentezi açısından bakıldığında, doku proteinlerinin yapımı ve yıkımı bir denge içindedir. Doku tamiri için protein sentezinin, protein yıkımından daha fazla olması gerekir. Böylece hücre büyüklüğü artar. Uykunun doku tamirini arttırdığını iddia eden hipotezleri destekleyen çalışmalardaki temel eksiklik protein sentezi, mitotik aktivite gibi parametreleri ölçerken, protein yıkımına ilişkin göstergeleri değerlendirmemiş olmalarından kaynaklanmaktadır. Protein sentezi gibi yıkımında da bir artış söz konusu ise (idrarda üre atılımı bunun bir göstergesi olabilir) o zaman bir tamir sürecinden

söz edilebilir mi? Diğer yandan mitotik aktivitenin sirkadyen ritim gösterdiği fakat doğrudan uykuya bağlı olmadığı gösterilmiştir. Büyüme hormonuna gelince, bu hormonun neden uykuda salgılandığı bilinmemektedir. Ayrıca tüm memelilerde uykuya bağlı büyüme hormonu salgılanması gösterilememiştir. Bu durumda büyüme hormonuna bağlı doku onarımı sadece insanlarda geçerli olabilir. Özetle, doku tamirini uyaran faktörün uyku değil gıda alımı, beslenme olduğu görülmektedir. Uykuda metabolizma hızının azalması da aslında yüksek enerji maliyeti gerektiren protein sentezinde belirgin artışla uyumlu görünmemektedir. Egzersiz sonrasında derin uyku artışının aslında egzersize değil beyin sıcaklığının artışına bağlı olduğu yönünde kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır.

2) Enerji korunumu: Yüksek metabolik hızla sahip, endotermik canlılar olan memeliler ve kuşlarda, ısı kaybını en aza indirerek enerji tasarrufu sağlayan mekanizmalar oldukça gelişmiş ve yaşamın sürdürülebilmesi için son derece önemlidir. Piloereksiyon ve vazokonstriksiyon gibi ısı düzenleyici mekanizmalar termal iletimi azaltır. Enerji korunumuna yönelik davranış modelleri olan torpör ve hibernasyonda canlı, vücut sıcaklığını düşürerek tasarruf sağlamaktadır. Uykunun primordial işlevinin enerji korunumu olduğu görüşü ilk defa Allison ve van Twyver (2) tarafından ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre uyku, memelilerde ve kuşlarda endotermi ile bağlantılı olarak evrimleşmiştir. Uyku sırasında termostat kapatılmakta ve endoterminin getirdiği yüksek enerji maliyeti dengelenmektedir. Uykunun başlamasıyla birlikte vücut sıcaklığı ve metabolizma hızı azalır. Bu azalmanın temelde iki nedeni var-

dır: (a) periferik vazodilatasyonla birlikte terleme artışı (11, 14), ve (b) hipotalamusta bulunan vücut sıcaklığı düzenleme mekanizmalarının ayar noktasının aşağı çekilmesi (13). Canlı türlerinin çoğunda termonötrale çevresel koşullarda uyku ile birlikte uyanıklığa kıyasla vücut sıcaklığında 1–2°C, genel metabolizma hızında ise yaklaşık %10'luk azalma görülmektedir (4). İnsanlarda metabolizma hızındaki azalma %25 civarındadır. Uyku ile ilişkili görülen ve uykunun neden olduğu düşünülen bu enerji koruma düzeyleri, çevresel sıcaklık azaldığında daha da belirgin hale gelmektedir. Örneğin, 21°C'de tutulan çıplak bir insanda uykunun neden olduğu metabolik hız azalmasının %40 civarında olduğu gösterilmiştir (4). Diğer yandan son dönemde yapılan çalışmalar, vücut sıcaklığı ile uyku arasındaki zamansal ilişkiyi incelemiş ve uykunun vücut sıcaklığı değişikliklerini izlediğini ileri sürmüştür (23).

3) Beyin termoregülasyonu: Beslenme, su içme ve vücut sıcaklığı düzenlenmesi gibi homeostatik davranışları kontrol eden en önemli merkez hipotalamustur. Uykunun düzenlenmesinde ise hipotalamusun rolü 1930'lu yıllarda von Economo tarafından vurgulanmış, 1990'lı yıllarda ise hipokretin/oreksin nörotransmitter yolağının bulunmasıyla tartışmasız bir şekilde ortaya konulmuştur. Vücut sıcaklığı ve uyku durumunda eş zamanlı değişikliklerin kaydedildiği uzun zamandır bilinmektedir (12,32). Preoptik alan anterior hipotalamus (POAH)'da uyku kontrol eden bir mekanizmanın varlığı birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Memelilerde yine aynı bölgede sıcaklık ve soğuğa duyarlı nöronların bulunduğu ve termoregülasyon mekanizmaları bakımından POAH'ın kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Uyku ve termoregülasyon çalışmalarını birleştiren McGinty ve Szymusiak (29) termoregülatuar uyku modelini ileri sürdüler. Bu modelde, medial POAH'ta bulunan ısıya duyarlı nöronlar progresif değişiklikler göstererek sirkadiyen ve ultradiyen ritimleri aktif hale getirmekte, uykunun başlamasını, yavaş dalga uykusu süresince ısı kaybını ve "uyku iştahının" doyurulmasını sağlamaktadır. Yavaş dalga uykusunun termoregülatuar kontrolünün olası sonuçları arasında, enerjinin korunması, beyinde yorgunluk gösterebilecek belli süreçlerin dinlenmesi ve immün yanıtın kolaylaştırılmasından da söz edilmiştir.

REM uykusu teorileri

REM uykusunun keşfinden sonraki dönemde işlevine yönelik birçok teori ortaya atıldı. REM teorilerinin hemen hiçbirinde NREM uykusunun işlevi ile ilgili olarak bir açıklamada bulunulmamıştır.

1) Ontogenetik hipotez: İnsanlar yenidoğan döneminde uykusunun yarısını REM uyku şeklinde uyur. Bir aylık prematüre bebeklerde bu oran %67'ye iki aylık prematürelere %80'e yükselir (35). Doğdukları andaki gelişme düzeyine göre memeliler arasında önemli farklar vardır. Toynaklılar gibi bazı memeliler doğumdan hemen sonra birkaç dakika içinde yürümeye başlamak zorundadır. Bunlarda (precocious, gelişmiş) REM uykusu süresinin nispeten az olduğunu görülmektedir. Diğer taraftan doğumda gelişmemiş, çıplak, görmesi iyi olmayan, immobil, beslenme için anneye mutlak gereksinim duyan memelilerde ise (altricial) REM uyku süresinin uzun olduğu bilinmek-

tedir (16). Tüm memelilerde gelişimle birlikte REM uyku süresinin azaldığı da bilinmektedir.

Bu gözlemler, Dr. Howard Roffwarg, Dr. Joseph Muzio ve Dr. William Dement tarafından "ontogenetik hipotez" in ortaya atılmasına neden olmuştur (37). Onlara göre REM uykusunun en önemli işlevi beyinin erken gelişimindeydi. Görev tamamlandığı için yaşamın sonraki evrelerinde REM uykusu azalıyordu. Büyüyen beyinin uygun şekilde gelişebilmesi için uyandırılmaya ihtiyacı vardı. REM uykusu da bunu sağlıyordu. Özellikle fetal evrede nispeten karanlık ve dış uyaranlardan uzak bir yaşam süren canlının beyin gelişimi için gerekli uyaran nereden sağlanacaktı? Ontogenetik hipoteze göre fetal evrede dış uyaranların görevini REM uykusu üstlenmekte ve beyin gelişimini sağlamaktaydı.

2) Homeostatik hipotez: 1960'larda REM uykusunun işlevine yönelik hipotez patlaması yaşandı. Popüler teorilerden biri de Dr. Harmon Ephron ve Dr. Patricia Carrington tarafından önerilen homeostatik teoridir (7). Bu yazarlar REM uykusunu NREM uykusunda sürekli azalan vijilans düzeyine (kortikal tonus kaybına) karşı koruyucu olarak düşündüler. Uyku sırasında bilinç kaybolduğu için uykunun derinliği arttıkça canlı, tehlikelere karşı giderek daha çok savunmasız hale geliyordu. REM uykusu beyni aktif hale getirerek bu tonus kaybını düzeltiyordu. Bir süre sonra NREM uykuya tekrar dönülebilirdi. Ancak, bu yazarların NREM uyku konusunda düşünceleri pek anlaşılamadı. Yazarlar REM ve NREM uyku arasındaki dengenin çok iyi korunması gerektiğini ve böylece kortikal tonusun kabul edilebilir belli sınırlar içinde korunacağını (kortikal homeostasis) iddia ettiler.

3) Filogenetik hipotez: Ephron ve Carrington'un teorileri 1966 yılında Dr. Frederic Snyder tarafından filogenetik ya da nöbetçi (sentinel) teoriyle birleştirildi (39). Snyder'e göre memelilerde uykunun genel işlevi enerjinin korunmasıydı. Bu bakımdan "ne kadar çok uyku uyunursa o kadar iyi" görünüyordu. Fakat benzer bir problem bu teoride de vardı. Uyku, canlıyı tehlikelere karşı savunmasız bırakıyordu. Bu noktada REM uykusu uyanıklıktaki kadar aktif bir beyin sağlayarak tehlikeleri görmek için kısa, geçici bir pencere açıyordu. O halde, insanlar gibi oldukça güvenli yerlerde uyuyan canlılarda REM uykusuna neden gereksinim vardı? Snyder bu noktada "homeostatik teori"yi ileri sürüyordu. REM uyku bu canlılarda uykunun "çok derin" olmasını engelleyerek nadir uyanıklık ihtiyacına karşı hazırlıklı olmayı sağlıyordu. Snyder'ın bir gözlemi daha vardı. REM uyku yoksunluğu sonrası hayvanların daha huzursuz hale gelmesi ve REM uykusunun bu huzursuzluğu azaltması, REM uykusu sonrası uyanıklıkta hayvanın daha sakin olması da O'nu destekledi.

1995 Sonrası Dönem

Bu tarihin uyku araştırmalarında özel bir önemi olmamakla birlikte son on yıllık dönemi ayrı ele almak amacıyla yazar tarafından tercih edilmiştir. Bu dönem içinde ele alınacak olanlar, ilk defa 1995 yılı sonrasında ileri sürülmüş olan teoriler veya ilk defa ortaya atılması 1995 yılı öncesinde olan ancak, 1995 yılı sonrasında da kendi yazarı tarafından yeni kanıtlar eklenerek tekrar ele alınan ve yazılan teorileri kapsamaktadır. Bunları 4 ana başlık altında toplayabiliriz (Tablo 2).

Tablo 2. 1995 yılı sonrasında ileri sürülen ya da 1995 öncesi ileri sürülmüş, ancak, 1995 sonrasında da yeni çalışmalarla tekrar desteklenmiş uyku teorileri

	İlgili makaleler	Tanım
Öğrenme ve bellek		
Genetik programlama	Jouvet 1998	REM uykusu, uyanıklık süresince uyarılan özel genetik devrenin temizlenmesi ya da kuvvetlendirilmesi ve böylece MSS'deki genetik programlamanın korunmasını sağlamaktadır.
Negatif bellek pekiştirme	Crick ve Mitchison 1983, 1995	Uyanıklık süresince meydana gelen parazitik bağlantıların temizlenmesi –ters öğrenme. Bu olay REM uykusu süresince olur ve rüyalarla bağlantılıdır.
İmmün savunma	Everson 2005, Öztürk 1999, 2002	Uyku, immün sistemin sorunsuz çalışması için gereklidir. Uyku yoksunluğu, immün sistemi baskılayarak organizmanın savunmasını bozar.
Beyin detoksifikasyonu	Inoue 1995, Ikeda 2005	Davranışsal düzeydeki uyku, hücre sel düzeyde bir nöronal onarım ve detoksifikasyon sürecidir.
Nöronal plastisite veya Sinaptik reorganizasyon		
Nöronal grup teorisi	Krueger 1995, 1999	Nöronal grup, uykunun temel bir işlev gördüğü organizasyonel düzeydir. Uyku, uyanıklıkta yetersiz uyarılan sinapsların uyarılmasını ve böylece korunmasını sağlar. Bu olaylar nöronal gruplar içinde görülür.
Sinaptik homestasis	Tononi ve Cirelli 2003	Uyanıklık, kortikal devrelerde sinaptik potansiyasyona yol açar. Artan sinaptik ağırlık, uyku süresince eski haline döner. Yavaş dalga uykusu sinaptik “down scaling” sağlar.
Neural reapportionment	Gally ve Edelman 2004	Uyanıklık süresince sub-optimal dağılan nöronal kaynaklar uykuda yeniden optimal düzeye getirilmektedir.

Öğrenme ve Bellek: REM uykusu ile ilgili en ileri çıkan teoriler “bellek pekiştirme” başlığı altında toplanabilir. Nobel ödüllü bir moleküler genetikçi olan Dr. Francis Crick ve arkadaşı Dr. Graham Mitchison, REM uykusunun uyanıklık süresince kaçınılmaz bir şekilde ortaya çıkan milyonlarca nöronal bağlantının gereksiz olanlarından beyini temizleme işlevi gördüğünü ileri sürdüler (5, 6). Yazarlara göre gün boyunca yaşanan olaylar, beyinde yeni nöronal bağlantıların gelişmesine ve onların depolanmasına neden olmaktadır. Bunlar arasında önemi olmayanlar ya da kötü bağlantılar, ortadan kaldırılarak karışıklık engellenmelidir. Buna negatif öğrenme adını verdiler. REM uykusu beyine böyle bir olanak sağlamaktadır. Yumurtlayan primitif memelilerdeki REM yokluğunu ise nispeten beyinlerinin büyük olmasına (yani yer büyük olunca dağınıklık pek de sorun yaratmıyor!) bağlamışlardır.

Diğer yandan önemli bir nörofizyolog olan Prof. Michel Jouvet'ye göre hayvanlar doğduklarında çeşitli içgüdüsel davranışları genetik olarak kodlanmıştır (20). Bu davranış repertuva-

rı ve kodları REM uyku süresince beyin tarafından gözden geçirilmekte ve gerçek hayatta kazanılan deneyimler sonucunda değişiklik yapılması gereken davranışlar yeniden kodlanmaktadır. Bu görüşü destekleyen kanıtlar da yine çok azdır. Jouvet'nin görüşü daha çok içgüdüleri ile hareket eden memeliler için doğru olsa bile insan gibi gelişmiş ve içgüdüleriyle daha az hareket eden memeliler için pek doğru görünmemekte ya da geçerliliğini ispatlamak daha zor görünmektedir. Yazar, aynı makalenin başında şöyle söylemektedir: Bir fizyolog için şöhretini kaybetmenin en iyi yolu, paradoksal uyku için bir işlevi savunmaktır! (20).

İmmün Savunma: Uykusuz kalan kişilerin daha kolay hastalandığı, diğer yandan hastaların uyku ve dinlenmelerine önem verdikleri ölçüde daha çabuk toparlandıkları ve iyileştikleri, herkes tarafından yaygın olarak gözlenmiştir. Uyku ve immün sistem arasında bağlantı olduğu görüşü başlangıçta bu tip anekdotal gözlemlere dayanmaktadır. Ancak, uyku ve immün sistem arasındaki ilişkinin sistematik bir biçimde incelenmesi

1990'lı yıllarda olmuştur. Bu çalışmalar üç genel başlık altında toplanabilir: (1) rafe-hipotalamus yolu üzerindeki lezyon veya stimülasyon çalışmaları, (2) hem somnojenik hem de immünojenik maddelerin incelendiği çalışmalar ve (3) uyku yoksunluğunda ya da bizzat uyku süresince immün sistemde meydana gelen değişiklikleri inceleyen çalışmalar. Anterior hipotalamus lezyonları insomniye, posterior hipotalamus lezyonları ise hipersomniye neden olmaktadır. Yine hipotalamusta yapılan lezyon çalışmalarında birçok araştırmacı immün baskılanma saptamıştır. İmmün sistem, endokrin sistem ve sinir sisteminde iki yönlü haberleşme ve etkileşme olduğu bilinmektedir. Organizmaya uygulandığında uyku oluşturan ve aynı zamanda immünojenik olarak aktif maddeler arasında Faktör S, muramil peptidler, IL-1, IL-2, alfa interferon, TNF ve prostaglandin D2 sayılabilir (33). Tam ya da kısmi uyku yoksunluğunun immün sistem üzerine etkileri konusunda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı immün parametrelerin baskılandığı (30), bazılarının değişmediği (31) ya da bazılarının ise aktive olduğunu gösteren çalışmalar (8, 30) mevcuttur. Tüm bu çalışmalar sonucunda immün sistemin etkin çalışması için sağlıklı bir uykunun mutlak gerekli olduğu görülmektedir.

Beyin Detoksifikasyonu: Uyanıklık süresince beyin dokusunda toksik bir maddenin biriktiği ve uykuda beyin dokusunun bu maddeden temizlendiği görüşü 1900'li yılların başlarına dayanmaktadır. Japonya'dan Dr. Ishimori 1909 yılında (19), Fransa'dan ise Dr. Legendre ve Dr. Pieron 1913 (26) yılında birbirlerinden bağımsız olarak uykusuz bıraktıkları hayvanların beyin dokusundan ve beyin omurilik sıvısından elde ettikleri ekstrelerin sağlıklı hayvanlarda uykuya neden olduğunu gösterdiler ve uykuya yol açan bir madde varlığından söz ettiler. Bu iki öncü çalışmadan sonra uyku araştırmacıları bu uyku maddesini tanımlamanın peşine düştüler. 1977'de delta-sleep-inducing-peptide (38), 1983'te üridin (22), 1984'te muramyl peptidler (28), 1990'da glutatyon (21) uykusuz bırakılan hayvanlardan izole edildi. Geline son noktada, uyanıklıkta artan nöronal aktivite ile birlikte reaktif oksijen radikallerinin ve nitrik oksit arttığı, buna karşılık süperoksitdismutaz ve glutatyon düzeylerinin azaldığı, glutatyon peroksidaz, prostaglandin D2 ve adenosin gibi uyku indükleyici maddelerin artarak uykuyu başlattığı ileri sürüldü. Uykunun başlamasıyla birlikte nöronal aktivite ve buna bağlı olarak serbest radikaller ve nitrik oksit azalmakta, anti-oksidan sistemler ise yenilenmektedir. Bu arada uykuyu indükleyen maddelerin de düzeyleri azalmaktadır (17).

Nöronal Plastisite veya Sinaptik Reorganizasyon:

(1) Nöronal Grup Teorisi: Bu teoride uykunun organizasyon düzeyi sorgulanmakta ve bir öneri getirilmekte, uykunun uyanıklığa değil nöronun kullanımına bağlı olduğu vurgulanmakta, ve hem REM hem de NREM uykunun sinaptik reorganizasyon amacına hizmet ettiği söylenmektedir. Gerçekten de kim uyur? Organizma mı? Beyin mi? Belli bir nöron grubu mu? Yoksa tek bir nöron mu? Uyku, hangi organizasyon düzeyinin bir özelliğidir? Nöronal grup teorisi, uykuyu nöron gruplarının bir davranışı olarak belirlemektedir. Tek bir nöron için uykudan söz edilemez. Evrimsel sürece bakıldığında uyku ilk defa karmaşık gangliyonların evrimleşmesiyle ortaya çıkmaktadır.

Bazı canlı türlerinde, örneğin yunus balıklarında, tek hemisfer uykusu görülmektedir. O halde uyku, tüm beyini ilgilendiren bir süreç değildir. Beynin yarısı uyanık iken diğer yarısı uyuyabilmektedir. Uyku, bölgesel bir nöron grubundan başlamakta, uyanıklık süresince yetersiz düzeyde uyarılan, ancak, beyin organizasyonu ve fizyolojik düzenlenme için önemli olan sinaptik üst-yapının korunması ve sürekliliğini sağlamaktadır (24, 25).

(2) Sinaptik Homeostasis: Bu yeni hipotez beyindeki sinaptik ağırlığın düzenlenmesinde uykuya bir rol vermektedir. Uyanıklık, belli kortikal devrelerde sinaptik potansiyona neden olmaktadır. Sinaptik potansiyon, yavaş dalga uykusunun homeostatik düzenlenmesi ile birliktelik göstermekte ve yavaş dalga uykusu süresince sinaptik küçülme sağlanmaktadır. İşte bu sinaptik küçülme, uykunun nöronal işlev ve performans üzerine yararlı etkilerini oluşturmaktadır (41, 42). Uyanıklık süresince beyinde sinaps ağırlığı artmakta, uykuda ise azalmaktadır.

(3) Nöronal "Reapportionment": Bu teoride Gally ve Edelman (9) uyanıklık süresince suboptimal dağılım gösteren nöron içi ve dışı kaynakların uykuda yeniden optimal düzeye getirildiğini ileri sürmektedir. Bu görüşü desteklemek için de üç örnek vermektedirler: Uyanıklık süresince aktif sinaptik bölgelerden salgılanan glutamatın uykuda presinaptik veziküllere geri dönmesi, nöronal uzantılara hareket eden mitokondriilerin yeniden hücre somasına dönerek mitokondriyal replikasyona uğraması ve beyin sapı düzenleyici sistemlerinde nörotransmitterlerin dağılımının ve düzeyinin yeniden ayarlanması. Bu hipotezi mitokondri örneğinde açıklamaya çalışalım. Nöronların sürekli uygun ve zamanında yanıt üretebilmesi metabolik açıdan pahalı bir süreçtir. Hayvanlarda oksijen tüketiminin önemli bir bölümü beyinde ve esas olarak da mitokondri içinde oksidatif fosforilasyonla olmaktadır. Bu mitokondriiler hücrenin her yanına dağılmıştır; her sinaptik bölgede birkaç mitokondri bulunur. Buldukları bölge hücre çekirdeğinden uzaktadır. Mitokondri içinde bulunan polipeptid zincirlerinin hemen hemen tümü hücre çekirdeğindeki genlerle kodlandı için bu mitokondriilerin bileşenlerinin çoğu çekirdeğe yakın bölgelerde sentezlenir. Metabolik ihtiyaçların karşılanması ve ATP üretiminin optimizasyonu için mitokondriilerin hücrenin her yanına yeterli düzeyde taşınabilmesi gerekir. Uyanıklık süresince ATP tüketiminin yüksek olduğu bölgelere doğru hareketlenen mitokondriiler, uyku süresince yeniden çekirdeğe yakın bölgelere yerleşerek (mitochondrial reapportionment) replike olabilir. Uykusuzlukta ise hücrenin enerji fabrikası olan mitokondriilerin kendini yenileme çoğalma işlevi hücrenin metabolik ihtiyaçlarına uygun düzeyde gerçekleştirilemeyeceği için beyin işlevlerinde defisit ortaya çıkacaktır.

Sonsöz

Uyku, hayatımızın üçte birini kaplayan ve henüz ne işe yaradığını bilemediğimiz bir süreçtir. Uyku araştırmacıları ya uykuyu ortadan kaldırarak organizmada hangi işlevlerin değiştiğini anlamaya çalışarak ya da uyku sırasında meydana gelen değişimleri inceleyerek niçin uyuruz sorusuna yanıt aramaktadır. Yanıtın bulunması insan fizyolojisini anlama bakımından önemli adımlardan birisini oluşturacaktır. Bu yazıda en çok il-

gi çeken ve uykunun işlevi ile ilgili farklı bakış açıları getiren uyku teorileri ele alınmaya çalışılmıştır. Burada ele alınanlar dışında teoriler de bulunduğundan, tüm teorilerin bu yazı ile sınırlı olduğu düşünülmemelidir. Anlatılan tüm bu hipotezler zaman içinde sınanacak ve birçoğu yerlerini yeni hipotezlere bırakacaklardır. Jim Horn'un dediği gibi – Elbette savaşıyoruz! Elli yıllık araştırmaya rağmen uykunun işlevi ile ilgili söylenebilen ve herkesin hemfikir olduğu tek açıklama şudur: uykululuğu engellemek için uyuruz. Böyle bir bakış açısı, “acıkmayı engellemek için yemek yeriz” ya da “susamamak için su içeriz” açıklamaları kadar umutsuz görünmektedir. Uyku tıbbının kurucularından Allen Rechtschaffen (36), yukarıdaki açıklama için şöyle söylemektedir: -Bu doğru ise uyku, doğanın yaptığı en büyük hatalardan biridir.

KAYNAKLAR

1. Adam K, Oswald I. Sleep is for tissue restoration. J R Coll Physicians Lond 1977; 11:376-388.
2. Allison T, van Twyver H. The evolution of sleep. Nat Hist 1970; 79:56-65.
3. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953;118:273-274.
4. Berger RJ, Phillips NH. Energy conservation and sleep. Behav Brain Res 1995; 69:65-73.
5. Crick F, Mitchison G. REM sleep and neural nets. Behav Brain Res 1995; 69:147-155.
6. Crick F, Mitchison G. The function of dream sleep. Nature 1983; 304:111-114.
7. Ephron HS, Carrington P. Rapid eye movement sleep and cortical homeostasis. Psychol Rev 1966; 73:500-526.
8. Everson CA. Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 289: 1054-1063.
9. Gally JA, Edelman GM. Neural reapportionment: a hypothesis to account for the function of sleep. C R Biologies 2004; 327:721-727.
10. Garcia-Arriaras JE. Effects of sleep-promoting factor from human urine on sleep cycle of cats. Am J Physiol 1981; 241:269-274.
11. Geschicker EH, Andrews PA, Bullard RW. Nocturnal body temperature regulation in man: A rationale for sweating in sleep. J Appl Physiol 1966; 21:623-630.
12. Gillberg M, Akerstedt T. Body temperature and sleep at different times of day. Sleep 1982; 5:378-388.
13. Glotzbach SF, Heller HC. Central nervous regulation of body temperature during sleep. Science 1976; 194:537-539.
14. Hayward JN, Baker MA. A comparative study of the role of the cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in five mammals. Brain Res 1969; 16:417-440.
15. Hobson A. Sleep. Scientific American Library A Division of HPHLP, Distributed by WH. Freeman and Company, New York 1989.
16. Home J. Why we sleep? The functions of sleep in humans and other mammals. Oxford University Press, Courier International Ltd. Tiptree, Essex 1988.
17. Ikeda M, Sagara M, Okada T, Clement P, Urade Y, Nagai T, Sugiyama T, Yoshioka T, Honda K, Inoue S. Brain oxidation is an initial process in sleep induction. Neuroscience 2005; 130:1029-1040.
18. Inoue S, Honda K, Komoda Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. Behav Brain Res 1995; 69:91-96.
19. Ishimori K. True cause of sleep: A hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. Tokyo Igakkai Zasshi 1909; 23:429-457.
20. Jouvet M. Paradoxical sleep as a programming system. J Sleep Res 1998; 7: 1:1-5.
21. Komoda Y, Honda K, Inoue S. SPS-B, a physiological sleep regulator, from the brainstems of sleep-deprived rats, identified as oxidized glutathione. Chem Pharm Bull 1990; 38:2057-2059.
22. Komoda Y, Ishikawa M, Nagasaki H, Iriki M, Honda K, Inoue S, Higashi A, Uchizono K. Uridine, A sleep promoting substance from brainstems of sleep-deprived rats. Biomed Res 1983; 4:223-228.
23. Krauchi K, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 1994; 267:819-829.
24. Krueger JM, Obal F, Fang J. Why we sleep: a theoretical view of sleep function. Sleep Med Rev 1999; 3:119-129.
25. Krueger JM, Obal F, Kapas L, Fang J. Brain organization and sleep function. Behav Brain Res 1995; 69:177-185.
26. Legendre R, Pieron H. Recherches sur le besion de sommeil consecutif a une veille prolongée. Z Allgem Physiol 1913; 14:235-262.
27. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. Science 2001;294:1048-1051.
28. Martin SA, Karnovsky ML, Krueger JM, Pappenheimer JR, Biemann K. Peptidoglycans as promoter of slow-wave sleep. I. Structure of the sleep-promoting factor isolated from human urine. J Biol Chem 1984; 259:12652-12658.
29. McGinty D, Szymusiak R. Keeping cool: A hypothesis about the mechanisms and function of slow-wave sleep. Trends Neurosci 1990; 13:480-487.
30. Öztürk L, Pelin Z, Karadeniz D, Kaynak H, Çakar L, Gözü-kırmızı E. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. Sleep Research Online 1999; 2:107-111.
31. Öztürk L, Sağlam Y, Gökhan N. Uykusuzluk süresince ve sonrasında opsonizasyon. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 65:34-38.
32. Öztürk L, Vardar SA, Bulut E, Kurt C, Yaprak M. Tam ve kısmi uyku yoksunluğunda vücut sıcaklığı ve uykululuk düzeyi arasındaki ilişki. Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2006; 23:88-94.
33. Öztürk L. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferik immün sistem profili üzerine etkileri. Fizyoloji Uzmanlık Tezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kütüphanesi, İstanbul 1997.
34. Pappenheimer JR, Miller TB, Goodrich CA. Sleep promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats. Proceedings of the National academy of Sciences USA 1967; 58:513-517.
35. Parmelee AH, Stern E. Development of states in infants. In:

- Clementine CD, Purpura DP, Mayer FE (eds) *Sleep and The Maturing Nervous System*, Academic Press New York 1972; pp. 199-215.
36. Rechtschaffen A. The function of sleep: methodological issues. In: Drucker-Collin R, Shkurovic M, Sterman MB (eds). *The Functions of Sleep*. Academic Press, New York 1977, pp. 1-17.
37. Roffwarg HP, Muzio J, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966; 152:604-619.
38. Schoenenberger GA, Maier PF, Tobler HJ, Monnier M. A naturally occurring delta-EEG enhancing nonapeptide in rabbits. X. Final isolation, characterization and activity test. *Pflügers Arch* 1977; 369:99-109.
39. Snyder F. Towards an evolutionary theory of dreaming. *Am J Psychiat* 1966; 123:121-136.
40. Taheri S, Zeitler JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:283-313.
41. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003; 62:143-150.
42. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006; 10:49-62.
43. Wittern R. Sleep theories in the antiquity and in the Renaissance. In: Horne J (ed) *Sleep'88* Gustav Fischer Verlag, New York 1989, pp: 11-22.
-