

BÖLÜM 1

Uyku Fizyolojisi ve Uykuda Solunum Fizyolojisi



Barış ÇİL¹

1. UYKU FİZYOLOJİSİ

Uyku vücudun en çok ihtiyaç duyduğu fizyolojik süreçlerden bir tanesidir ve insan yaşamının yaklaşık 1/3'ünü kapsar. Uyku fiziksel ve mental sağlık açısından nefes alma, yemek yeme kadar önemlidir. Bireyin herhangi bir uyararla uyandırılabilceği fizyolojik değişiklikler yanı sıra vücut fonksiyonlarında ve biyolojik ritimlerinde de değişikliklerin ortaya çıktığı farklı özellikteki evrelerin dönüşümlü olarak yaşanarak, organizmanın her türlü davranış ve tepkilerinin yavaşladığı bir durumdur (1).

Uyku, “beynin göreceli bir dinlenme durumunda olduğu ve öncelikle iç uyarılara tepki verdiği vücut tarafından üretilen aktif bir bilinçsizlik durumu” olarak tanımlanabilir. Benzer bir deyişle uyku, uyanıklık bilincinin belirli bir oranda ortadan kalktığı ancak beyin aktivitesinin uykunun evresine göre değiştiği karmaşık bir fizyolojik davranış formu da denebilir(2).

Uykuyu değerlendiren temel parametreler (3): Elektroensefalogram, elektromiyogram, elektrookülogram, elektrokardiyogram, endokrin parametreler, solunum parametreleri

Uyku düzenli bir şekilde döngüsel olarak tekrarlar. Uyku-uyanıklık döngüsü 24 saatlik periyotta sirkadiyen olarak tekrarlar. Gündüz uyanık olan canlılara diüurnal, gece uyanık olan canlılara nokturnal denir. İnsanın neden gece uyuduğu hala net olarak bilinmemektedir(3). Uykuyu anlamak için önce uyanıklık mekanizmasını anlamak gerekmektedir. Dış ortamdan gözümüz aracılığıyla gelen

¹ Uzm. Dr., Mardin Devlet Hastanesi, drbariscil@hotmail.com

az güvenilirdir. Aynı bireyde farklı zamanlarda hiopoksiye uyanma cevabı farklılık gösterebilmektedir. Uyku sırasında ki kontrol cevaplarında ki değişimlerin yanı sıra, uyku ilişkili fonksiyonel varyasyonlar da görünür. Solunumun çeşitli efektörlerinden üst hava yolu kasları uykuda ki değişikliklerden en çok etkilenlerdendir. Bu kaslar üst hava yollarının kollobe olmasını engellerler. Uyku sırasında bu kasların aktiviteleri azalır ve gevşerler. Uyanıklıkta bu kaslar paCO₂ artışına hızlı cevap veririken uyku da bu cevap azalır. Hipoksiye üst hava yollarının verdiği cevaplar aynı şekilde hiperkarbiye benzer şekildedir(54,55).

Uyku ilişkili iskelet kası atonisi en çok REM döneminde görülür. Çalışmalar üst hava yolu kaslarının diyafragma ve vücudun diğer kaslarına göre uyku ile ilişkili olarak daha fazla kas aktivitesinde azalma gösterdiğini belirtmektedir. Üst hava yolunda ki atoni nedeniyle sırt üstü uyku pozisyonu ve üst hava yollarında ki yumuşak doku oranı nefes alma mekaniğini önemli düzeyde etkileyebilir. Sırt üstü pozisyonda göğüs duvarı ekspansiyonun solunuma katkısı artan karın distansiyon direncini aşamaz. Böylece fonksiyonel redüzel kapasite azalır. NREM döneminde interkostal kasların aktivitesi artar ve göğüs duvarının solunuma katkısı artar. REM döneminde atoni arttığı için göğüs kasının katkısı azalır ve solunum iş yükünü diyafragma yüklenir. Kaslar atoni olunca göğüs duvarında çökmeler olur. REM döneminde azalmış hipoventilasyon mekanik kapasitenin azalmasından ve hipoksiye, hiperkapniye azalmış solunumsal yanıt düşüştür. Uyku sırasında diyafragma aktivitesi artar bu artmış üst hava yolu basıncına veya atoni olmuş göğüs duvarı kaslarına kompanzasyon bir mekanizması olabilir(54,55).

KAYNAKLAR

1. Akerstedt T, Billiard M, Bonnet M, et al. Awakening from sleep. *Sleep Med Rev* 2002;6: 267-86.doi: 10.1053/smr.2001.0202.
2. Oldenburg O, Horstkotte D. Respiratory instability in patients with chronic heart failure. *J AmColl Cardiol* 2010; 56: 1838-39.
3. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017 13(5):665-666doi: 10.5664/jcsm.6576.
4. Garg R, Singh A, Prasad R, et al. A comparative study on clinical and polysomnographic pattern of obstructive sleep apnea among obese and non-obese subjects. *Ann Thoracic Med* 2012; 7: 26-30.
5. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 15; 5: 263-76.
6. Pal, D., Mallick, B. N. Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. *Indian J Med Res*, 125(6), 721-39.
7. Pagel, J.F. Barnes, B.L. Medications for the treatment of sleep disorders: An overview. *J Clin Psych*, 3, 118-125.doi: 10.4088/pcc.v03n0303.
8. Long MA, Jutras MJ, Connors BW, et al. Electrical synapses coordinate activity in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Neurosci* 2005; 8 (1): 61-6.

9. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, et al. . Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 2000;115:183–204.doi: 10.1016/s0166-4328(00)00258-8.
10. Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, et al. Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 2003;119:913–918, doi: 10.1016/s0306-4522(03)00246-x.
11. Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE et al. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci* 2002;22:977–990, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-03-00977.2002.
12. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005;493:92–98.doi: 10.1002/cne.20770.
13. Hobson JA, Pace-Schott EF (2002) The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 3:679-693. doi: 10.1038/nrn915.
14. Benington JH, Frank MG (2003) Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, 69: 71-101.doi: 10.1016/s0301-0082(03)00018-2.
15. Mc CormickDA, Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol*. 1992 Oct;39(4):337-88.doi: 10.1016/0301-0082(92)90012-4.
16. Ertugrul A, Rezaki M, The neurobiology of sleep and its influence on memory, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(4):300-308.
17. R. Pietrowsky, R. Meyrer, W. Kern, J. et al. Effects of diurnal sleep on secretion of cortisol, luteinizing hormone, and growth hormone in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 78, no. 3, pp. 683–687, 1994.
18. L. Weibel, M. Follenius, K. Spiegel, et al. Growth hormone secretion in night workers. *Chronobiology International*, vol. 14, no. 1, pp. 49–60, 1997.
19. R. W. Holl, M. L. Hartman, et al. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 72, no. 4, pp. 854–861, 1991.
20. E. van Cauter, M. Kerkhofs, A. Caufriez, A. et al. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 74, no. 6, pp. 1441–1450, 1992.
21. S. van Liempt, E. Vermetten, E. Lentjes, et al. Decreased nocturnal growth hormone secretion and sleep fragmentation in combat-related posttraumatic stress disorder; potential predictors of impaired memory consolidation,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 36, no. 9, pp. 1361–1369, 2011.
22. E. Verrillo, C. Bizzarri, O. Bruni et al., “Effects of replacement therapy on sleep architecture E. Verrillo in children with growth hormone deficiency,” *Sleep Medicine*, vol. 13, no. 5, pp. 496–502, 2012.
23. S. W. Cain, C. F. Dennison, et al. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans,*Journal of Biological Rhythms*, vol. 25, no. 4, pp. 288–296, 2010.
24. J. J. Gooley, K. Chamberlain, K. A. Smith et al., “Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 3, pp. E463–E472, 2011.
25. R. Teclemariam-Mesbah, G. J. T. Horst, F. Postema, et al. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway, *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 406, no. 2, pp. 171–182, 1999.
26. K. M. Sharkey, L. F. Fogg, C. I. Eastman. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *Journal of Sleep Research*, vol. 10, no. 3, pp. 181–192, 2001.
27. D. Aeschbach, B. J. Lockyer, D.-J. Dijk et al. Use of transdermal melatonin delivery to improve sleep maintenance during daytime. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 86, no. 4, pp. 378–382, 2009.

28. C. J. van den Heuvel, K. J. Reid, D. Dawson. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. *Physiology and Behavior*, vol. 61, no. 6, pp. 795–802, 1997.
29. J. K. Wyatt, D.-J. Dijk, A. Ritz-De Cecco, et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent,” *Sleep*, vol. 29, no. 5, pp. 609–618, 2006.
30. H. J. Burgess, V. L. Revell, T. A. Molina, et al. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 7, pp. 3325–3331, 2010.
31. R. L. Sack, R. W. Brandes, A. R. Kendall, et al. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 15, pp. 1070–1077, 2000.
32. J. S. Allan, C. A. Czeisler, “Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 79, no. 2, pp. 508–512, 1994.
33. T. A. Wehr, D. E. Moul, G. Barbato et al., “Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans,” *The American Journal of Physiology*, vol. 265, no. 4, part 2, pp. R846–R857, 1993.
34. B. Goichot, G. Brandenberger, J. Saini, et al. Nocturnal plasma thyrotropin variations are related to slow-wave sleep, *Journal of Sleep Research*, vol. 1, no. 3, pp. 186–190, 1992.
35. C. Gronfier, R. Luthringer, M. Follenius et al., “Temporal link between plasma thyrotropin levels and electroencephalographic activity in man,” *Neuroscience Letters*, vol. 200, no. 2, pp. 97–100, 1995.
36. T. A. Wehr, D. Aeschbach, W. C. Duncan Jr. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system, *The Journal of Physiology*, vol. 535, no. 3, pp. 937–951, 2001.
37. F. A. J. L. Scheer, M. F. Hilton, C. S. Mantzoros et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 11, pp. 4453–4458, 2009.
38. R. J. Windle, S. A. Wood, N. Shanks, et al. Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: dynamic interaction with the response to acute stress, *Endocrinology*, vol. 139, no. 2, pp. 443–450, 1998.
39. E. A. Young, J. Abelson, S. L. Lightman, Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health, *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 25, no. 2, pp. 69–76, 2004.
40. A. Steiger, “Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system,” *Sleep Medicine Reviews*, vol. 6, no. 2, pp. 125–138, 2002.
41. W. P. Esler, J. Rudolph, T. H. Claus et al., “Small-molecule Ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss,” *Endocrinology*, vol. 148, no. 11, pp. 5175–5185, 2007.
42. K. Clément, C. Vaisse, N. Lahlou et al., “A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction,” *Nature*, vol. 392, no. 6674, pp. 398–401, 1998.
43. G. Natalucci, S. Riedl, A. Gleiss, et al. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern, *European Journal of Endocrinology*, vol. 152, no. 6, pp. 845–850, 2005.
44. D. L. Drazen, T. P. Vahl, D. A. D’Alessio, et al. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status, *Endocrinology*, vol. 147, no. 1, pp. 23–30, 2006.
45. J. C. Weikel, A. Wichniak, M. Ising et al., “Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans,” *The American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, vol. 284, no. 2, pp. E407–E415, 2003.
46. M. Kluge, M. Gazea, P. Schüssler et al., “Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not affect sleep in elderly women,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 35, no. 2, pp. 297–304, 2010.

47. A. Dzaja, M. A. Dalal, H. Himmerich et al. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects, *The American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, vol. 286, no. 6, pp. E963–E967, 2004.
48. P. Schuessler, M. Uhr, M. Ising, et al. Nocturnal ghrelin levels—relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol- and gender differences, *Journal of Sleep Research*, vol. 14, no. 4, pp. 329–336, 2005.
49. S. A. Shea, M. F. Hilton, C. Orlova, et al. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 5, pp. 2537–2544, 2005.
50. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982;125(3):286–9.
51. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(5):758–62.
52. Kreiger J. Respiratory physiology; breathing in normal subjects. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 229–41.
53. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984;57:59–67.
54. Wilson PA, Skatrud JB, Dempsey JA. Effects of slow wave sleep on ventilatory compensations to inspiratory loading. *Respir Physiol* 1984;55:103–20.
55. Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA, et al. Effect of mechanical loading on expiratory and inspiratory muscle activity during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1990;68:1195–202.