

# Uyku regülasyonu ve beslenme

Makbule GEZMEN KARADAĞ (\*), Meral AKSOY (\*\*)

## ÖZET

Uyku, oldukça kompleks ve mekanizması net olarak çözülmemiş karmaşık bir durumdur. Gece/gündüz uyumasına ve yaşamın 1/3'ünün uykuyla geçmesine rağmen hala uykunun moleküler mekanizmasıyla ve uykulu/uyanıklık regülasyonu ile ilgili bilinmeyenler vardır. Uyku zamanlamasının, süresinin ve yoğunluğunun belirlenmesinde çeşitli etkenler söz konusudur. Bu etkenler arasında; nöropeptitler ve beslenme yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda diyetle alınan karbonhidrat, protein ve bazı elzem yağ asitlerinin uyku regülasyonunda etkisi olduğu kanıtlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Beslenme, uyku

## SUMMARY

### Regulation of sleep and nutrition

Sleep is a highly complex state that remains as one of the great mysteries in neuroscience. Although sleep/wake cycles are repeated every day and night and almost one-third of our lifetime is spent sleeping, the molecular mechanisms of sleep wake regulation have remained little understood. There are some factors for determining the time, duration and intensity of sleep. Among these factors; neuropeptides and nutrition intensified recently. Some experimental evidence indicates dietary intake of carbohydrate, protein and some essential fatty acids are probably sleep regulating substances.

**Key words:** Nutrition, sleep

## Uyku Tanımı ve Oluşumu:

Uyku; bilincin geçici kaybolması, organik faaliyetlerin özellikle sinir duyusunun ve istemli kas hareketlerinin azalmasıyla ortaya çıkan normal, geçici, periyodik ve psikofizyolojik bir durumdur. İnsan yaşamının yaklaşık 1/3'ünün uykuyla geçmesine karşın uykunun henüz net olarak açıklanmamış, karışık bir fizyolojik süreç olduğu belirtilmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda hayvanların uykusuz bırakılmalarıyla birlikte yaşamlarını tehlikeye sokacak birçok patofizyolojik olaylarla karşılaştıkları görülmüş, uyku ve dinlenme sürecinin canlıların yaşamlarında önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur (1).

1918 yılında sürekli uyuyan viral ensefalitik hastaların kadvralarını inceleyen Van Economa, beyinlerinin posterior hipotalamus bölgelerinde lezyonlar olduğunu saptamış ve 1930 yılında posterior hipotalamusu "uyanıklık merkezi" olarak tanımla-

mıştır. Uyku merkezi olarak bilinen bu bölgedeki lezyonların ise uykusuzluğa neden olduğu rat, kedi ve tavşanlarda preoptik alan ve ön beyinde (basal forebrain) uyku sırasında yükselen aktif uyku nöronları bulunmasıyla netleşmiştir (2).

Uykunun oluşumu ve düzeni için en kabul gören nöroanatomik model; kolinerjik (asetilkolin v.b) ve monoaminerjik (serotonin, epinefrin, norepinefrin dopamin v.b) nöronlar arasındaki iki taraflı baskılayıcı ilişkileri içeren modeldir. Talamus ve korteks arasında (talamokortikal halkalar) karşılıklı nöron birleşmeleri sonucu elektroensefalogram (EEG) verileri elde edilmektedir. Bu nöronlardaki uyarılar EEG'de değişikliklere neden olmaktadır. Uyanıklık sırasında monoaminerjik ton yükselmesiyle EEG desenkronizasyonu oluşmakta ve uyku sırasında bu ton azalarak EEG senkronizasyonunu sağlamaktadır. Uykunun ileri bölümlerinde monoaminerjik tonun azalması kolinerjik nöronlara olan bu baskıyı azaltmaktadır (3,4).

**Gönderilme tarihi:** 21/12/2008

**Kabul tarihi:** 28/02/2009

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, Diyet ve Beslenme Bölümü, Dr. Dyt.\*; Hacettepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Prof. Dr.\*\*

**Uyku Dönemleri:**

Elektrofizyolojik çalışmalar; uykunun durgun olmayan bir süreç olduğunu göstermektedir (5). Uykunun beş farklı dönemi bulunmaktadır. Bunlardan birisi, her 90 dk.'da bir birini nöbetleşerek izleyen hızlı göz hareketi (REM) dönemi ve diğeri de hızlı göz hareketi olmayan (NREM) dönemidir. Bu dönemleri içine alacak şekilde bir tanım yapılırsa, uyku ile uyanıklık arasında "beş uyku dönemi" bulunan periyodik geçişler olduğu söylenmektedir

Genellikle kısa bir uyanıklık döneminin ardından 1'inci, 2'inci, 3'üncü ve 4'üncü dönem uykuya girilmektedir. Bunlar arasında uykunun ilk bölümlerinde NREM, son bölümlerinde de REM uykusu daha fazla yer almaktadır. NREM kendi içinde iki alt bölüme ayrılmaktadır:

1) Yüzeysel Uyku: 1'inci dönem ve kısmen 2'inci dönemi kapsayan yüzeysel uyku, uyku/uyanıklık geçişi arasındaki dönemi oluşturmaktadır olup bu dönemde insanlar kolaylıkla uyandırılabilir.

2) Derin Uyku: 3'üncü ve 4'üncü dönemi kapsayan, yavaş dalga uykusu olarak (SWS) da bilinen bu dönemde insanın uyandırılabilmesi için daha güçlü uyaranlara ihtiyacı vardır. Bu dönemin bir özelliği de büyüme hormonu salgılanmasındaki artıştır. Bu artışla birlikte protein sentezi artmakta, metabolizma yavaşlamakta, kardiyovasküler ve solunum sistemindeki fizyolojik aktivitelerde genel olarak azalma dikkati çekmektedir. Bu nedenle bu döneme "anabolik dönem"de denmektedir. Derin uyku döneminin yeterince olmadığı zaman insanlar dinlenemediklerini ve sabah yorgun kalktıklarını belirtmektedirler (6).

Genç erişkin bir insanın toplam uykusunun % 5-10'u 1'inci dönemde, %45-60'ı 2'inci dönemde, % 20-25'i 3'üncü-4'üncü dönemde ve % 20-30'u REM döneminde olmaktadır (6).

**Uyku Süresi:**

Yaşa göre uyku süresi ve yapısı incelendiğinde, erken bebeklik döneminde uyku süresinin uzun, REM oranının yüksek olduğu, yaş ilerledikçe uyku süresinin kısaldığı, ileri yaşlarda derin uykunun azalıp uyanıklıkta geçen sürenin fazla olduğu dikkati çekmektedir. Uyku süresi yaşa, çevre ve genetik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Yaşa bağlı süreç; bebeklerde bir yaşa kadar 14-15 saat, 12-35 ay arası çocuklar 12-14 saat, okul öncesi dönemdeki ve 6 yaşındaki çocuklar 11-13 saat, ilköğretim çağındaki çocuklar 10-11 saat, ergenlik dönemindeki gençler 7-8 saat, erişkin dönemdeki kişiler için ise 6-7 saattir (3).

**Uyku Düzeni:**

Uyku düzeni, süresi ve yoğunluğunu belirlemede; sirkadiyan ve dengeleyici bazı mekanizmalar başta olmak üzere birçok etken rol oynamaktadır (7).

Uyku düzenlenmesindeki temel faktörlerden birisi olan sirkadiyan ritm, endojen bir etken olmakla birlikte, dışarıdan alınan aydınlık-karanlık mesajlarla da ilişkilidir. Bu nedenle güneşin doğuş-batış saatlerinin değişimiyle düzenlenmektedir. Düzenleme, retinanın aldığı ışık ışınlarının retinohipotalamik yol aracılığı ile suprakiazmatik çekirdeklere ulaştırılmasıyla sağlanmaktadır. Anterior hipotalamustaki bu çekirdeklere, retinohipotalamik ve genikulhipotalamik yol aracılığıyla gece-gündüz farkına ait bilgi aktarılmakta, sisteme serotonin ve pineal bezden salgılanan melatonin de katılarak ritm düzenlenmektedir. Böylece, bir yandan nöroendokrin sistem, diğer yandan da nörotransmitterlerin katıldığı sistemle sirkadiyan ritm belirlenmektedir (8,9).

Elektrofizyolojik çalışmalarda, ventral lateral preoptik alandaki hücrelerin aktif uyku hücreleri olduğu ve in vitro çalışmalarda bu hücrelerin asetil kolin ve norepinefrini (aktif uyanıklık nörotransmitterleri) inhibe ettiği görülmüştür. Bunların dışında uyku düzeni ile ilişkili nörokimyasallar arasında,

adenozin, Á aminobütirik asit (GABA), katekolaminler, histamin, bazı nöropeptit ve nöromodülatör proteinler; interlökin 1β, prostaglandinler (PG), glisin, glutamat, sitokinler ve interferon yer almaktadır (2,10).

## UYKU DÜZENİ VE BESLENME

Beslenmenin uyku düzeni üzerine etkisi, EEG parametreleri ve uyku/uyanıklık durumu göstergeleriyle saptanmıştır (11,12).

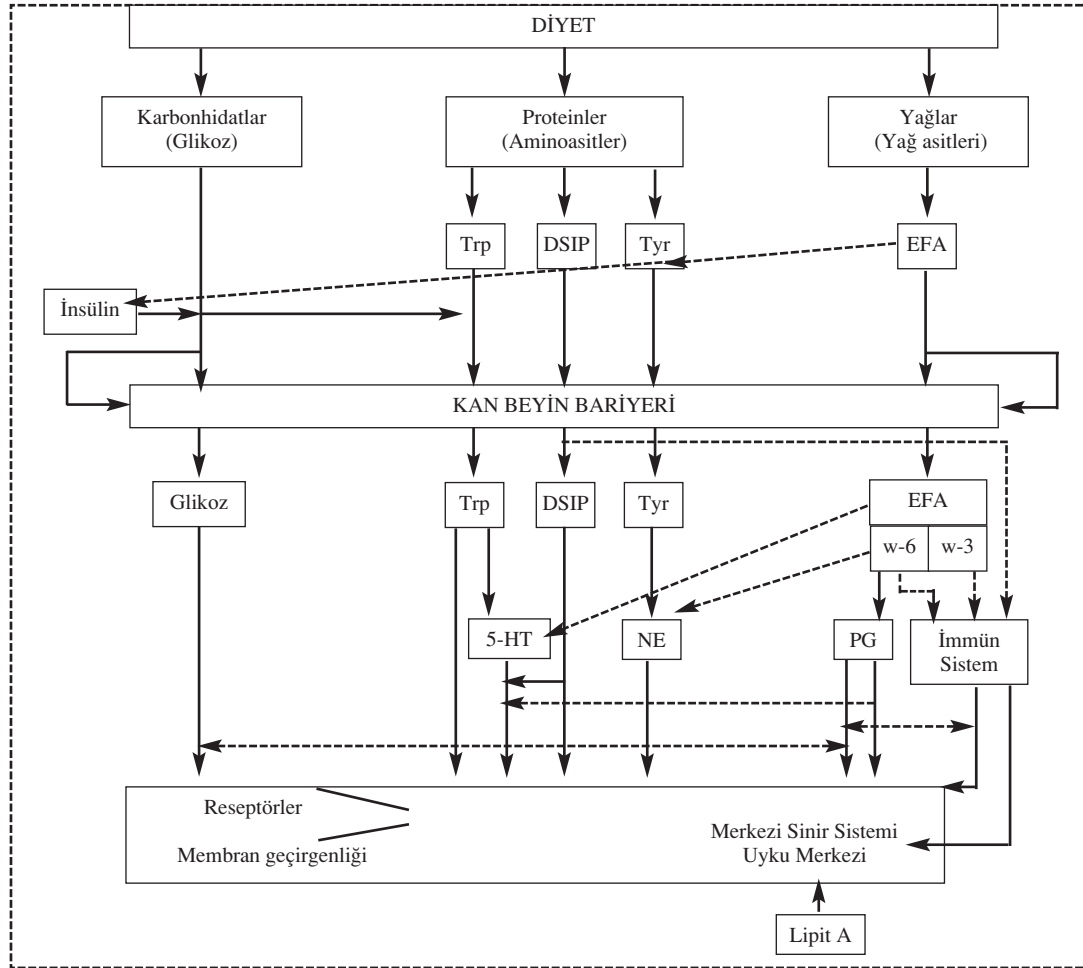
Çeşitli makro ve mikro besinleri içeren diyetlerin uyku mekanizmasını etkileyebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çerçevede, karbonhid-

ratlardan (CHO) glikoz, protein yapı taşlarından triptofan ve tirozin, yağ grubundan ise elzem yağ asitleri ile kafein başta gelmektedir (11,12) (Şekil 1).

### Uyku Düzeninde Makro Besinler:

Yüksek CHO'lu ve enerjili yemek tüketimi postprandiyal uyku süresini arttırmaktadır. Yüksek CHO'lu ve düşük yağlı yemeklerden sonra SWS'de artış ve REM uykusunda geçirdiği sürede azalma olduğu belirtilmektedir (13).

Lieberman (12) yüksek CHO'lu içecek alanların, düşük CHO'lu içecek alan kişilere göre uykuya eğilimlerinin daha fazla olduğunu saptamıştır.



EFA:Elzem yağ asitleri, 5-HT:5 hidroksi triptamin, Trp:Triptofan, Tyr:Tirozin, DSIP:Delta uykusuna neden olan peptit, NE:Norepinefrin, PG:Prostaglandin.

Şekil 1. Uyku mekanizmasında beslenmenin rolü (11).

Protein içerikli yiyecek tüketiminin de uyku düzenlenmesinde etkisi vardır. Triptofan, proteinli tüm yiyeceklerde bulunan ve uyku eğilimini arttırıcı özelliği ile serotoninin ön maddesi olan bir aminoasittir. Triptofan suplemanı verilmesi ardından melatonin düzeyinin yükseldiği ve insomniyalı kişilerde uyku süresinin arttığı belirtilmektedir (11,12). Minet-Ringuet ve ark. (14) yüksek triptofan ve protein içerikli diyetle besledikleri ratlarda derin uyku döneminin (NREM 3'üncü ve 4'üncü dönem) arttığını saptamış ve beslenme ile uyku arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Uykunun düzenlenmesinde kronik açlığın etkisi üzerine de bir takım nörobiyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Hayvan çalışmalarında uzun süren açlık ardından protein katabolizmasının ve uyuma zamanının arttığı, REM ve SWS'nin azaldığı gösterilmiştir. Yine uzun süren açlık ardından oreksin verilmesiyle uyanıklık zamanının arttığı ve SWS'de azalma olduğu bildirilmiştir (15).

### Uyku Düzeninde Yağ Asitleri:

Uyku/uyanıklık süreci üzerine yağ asitlerinin biyolojik etkileri konusunda ilgi son yıllarda artmıştır. Bu ilgi, yağ asit metabolizmasının ve farklı dokulardaki fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasından ileri gelmekte olup yağ asitlerinin merkezi sinir sistemi üzerindeki aldığı rollere odaklanmaktadır (11,16,17,18).

Elzem yağ asitlerinin bir grubu olan ve  $\omega$ -3 yağ asitlerinden sentezlenen eikosapentenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) hem sinir sistemi oluşumu ve gelişiminde hem de olgun sinir sistemi fonksiyonunda önemli rol almaktadırlar.

Bebeklerde uyku/uyanıklık sürecindeki değişiklikler beyin aktivitesi ve merkezi sinir sistemi işlem bütünlüğü ile ilgilidir. Bebeklerde uyku/uyanıklık sürecinde EPA yetersizliği ile polisomnografik düzensizlik ilişkisi olduğu belirtilmektedir (16).

Annelerdeki DHA düzeyi ile bebeklerde uyku sey-

rinin olgunlaşması arasındaki ilişki Cheruku ve ark. (19) yaptığı çalışmada gösterilmiş, plazma DHA düzeyi yüksek annelerin bebeklerinin diğer bebeklere göre uykudan uyanma sayısının (uyku bölünmesinin) daha az olduğu saptanmıştır.

Beyindeki serbest yağ asitlerinin özellikle  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 yağ asidi miktarının ve birbirine oranının, uykunun başlangıcı ve devamında önemli etkisi olduğu belirtilmektedir (11,19,20). Malikova ve ark. (21) kobayların diyetlerinde  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 oranında oluşturulan değişikliklerle toplam uyku süresinin etkilendiğini saptamış, Fagioli ve ark. ise (22) uyku bozukluğu olan bir grup çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, elzem yağ asitleri yetersizliği ile SWS azalmasının paralel olduğunu belirlemiştir.

Yağ ve elzem yağ asitlerinin uyku mekanizmasını en az üç yolla etkilediği bilinmektedir;

1. Elzem yağ asitleri nöron membranını oluşturan başlıca öğelerdir. Nöron membranının geçirgenlik indeksini belirlerler. Kolesterolün neden olduğu tıkanmaya, sertleşmeye karşı elzem yağ asitleri membranda akışkanlık sağlarlar. Nöron membranının yapısına, fonksiyonuna ve iletimine etki ederler. İyon kanallarının ve membran üzerindeki reseptörlerin fonksiyonu membranın fizyolojik durumuna bağlıdır (11,20).

2. Birleşik yağ molekülleri "endojen uyku başlatıcı yağ" olarak tanımlanmaktadır. Bu moleküller arasında; oleamit (oleamide), serebrodin (cerebrodine) ve Lipit A yer almaktadır (11).

3. Araşidonik asit (AA) birçok PG türünün kaynağıdır. PG'lerden PGD2 ve PGE2'nin uyku mekanizmasında önemli rolleri bulunmaktadır (11,17,20).

PGD2, PG'ler arasında en etkili uyku uyarıcıdır. PGD2 düzeyinin uykuda yükseldiği ve memelilerde uyku düzeni üzerinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmalarda preoptik alana mikroenjeksiyonla veya 3'üncü ventriküle intraserebroventriküler (i.c.v.) yolla PGD2 enjeksiyonu sonrasında ratlarda dozun artmasına bağlı olarak uykunun art-

tığı belirtilmektedir (23-25). Laychock ve ark. (26) rodent ve kedilerde, Ueno ve ark. (27) ratlarda PGD2 enjeksiyonu ile SWS'de ve REM'de artış olduğunu saptamışlardır.

Uyku mekanizmasında rolü olduğu düşünülen diğer bir PG türü PGE2'nin güçlü uyandırıcı etkisi olup uyku oluşumunu bastırmaktadır. PGE2'nin aynı zamanda beyinde uyku uyarıcılarından biri olan serotoninin salınımını da inhibe edici özelliği vardır. PGE2'nin intraserebral enjeksiyonu ardından REM ve SWS'de azalma olduğu belirtilmektedir (24,28).

Hayaishi (17) ile Matsumura ve ark. (28) ratlara i.c.v.olarak gündüz farklı dozlarda PGE2 enjeksiyonu ardından SWS'de ve REM uykusunda doza bağlı olarak azalma olduğunu saptamışlardır. Uyku/uyanıklık siklusunun enjeksiyonun durdurulmasından bir-iki gün sonra normale döndüğü belirtilmiştir.

PGE2'nin uyanıklığı birincil mi yoksa ikincil mi olarak etkilediği bilinmemektedir. Çünkü PGE2 uyanıklığı arttırıcı özelliğinin dışında hipertermi, taşikardi ve hipertansiyon oluşturur, vücut su miktarı ve yiyecek alımını değiştirir ayrıca hormonal salınımlarda rol oynar (28).

PG'ler sağlıklı kişilerin uyku düzenini etkiledikleri gibi uyku bozukluğu olan kişilerin de uyku düzenini etkileyebilmektedirler. Kronik bir uyku bozukluğu olan narkolepsili hastalarda (insan, köpek, kedi ve tavşanlarda) serebrosipinal sıvıda (CSF) PG'ler ölçüldüğünde ve sirkadian ritimlerde PG düzeylerine bakıldığında, PGD2'nin gece ve gündüz düzeylerinin önemli oranda değiştiği, PGE2'nin gündüz seviyesinin yüksek, gece ise düşük olduğu ve uyanıklıkta önemli bir etken olduğu saptanmıştır (11,20,25,28).

Pandey ve ark. (25) narkolepsi oluşturulmuş ratların CSF'den farklı saatlerde alınan örneklerinde PGD2, PGE2 ve prostoglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) düzeylerini incelemişler, PGD2'nin gündüz dönemi

saat 14:00'de ve gece dönemi saat 02:00'de en yüksek düzeye ulaştığını bulmuşlardır. Ayrıca gece ve gündüz döneminde PGE2 ve PGF2 $\alpha$  düzeylerinin benzer olup gündüz PGE2 düzeyinin PGF2 $\alpha$ 'ye göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Farklı olarak Nishino ve ark. (29) yaptıkları çalışmada CSF'de PG (PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$ ) düzeylerinin gündüz/gece narkolepsili ve sağlıklı köpeklerde farklı olmadığını bulmuşlardır.

PGD2 rat beyinde serotonin salınımını arttırmakta, PGE2 ve PGF2 $\alpha$  ise bu aminoasidin konsantrasyonunu azaltmaktadır (30). Schlicker ve ark. (30) yaptığı çalışmada beyin korteksinde PGE2'nin serotoninin salınımını inhibe ettiğini, PGF2 $\alpha$ 'nin ise herhangi bir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

Merkezi sinir sistemi yaralanması veya herhangi bir enfeksiyondan ileri gelen patolojik durumlarda CSF'de PG düzeyinin artabileceği veya bazı sağlıklı kişilerde CSF PG düzeyinin düşük olması yapılan çalışmalarda sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (7,17).

PG'lerin dışında immün sistemin üyeleri olarak bilinen interlökin 2 (IL-2) ve interlökin 1'in de (IL-1) uyku düzenine etkileri söz konusudur. IL-2 uyanmayı uyarırken, IL-1 ise uyku getirici olarak etki göstermektedir. 3 yaş asitlerinin IL-1'in salınımını ve aktivitesini inhibe ettiği, IL-2 salınımını ve aktivitesini uyardığı belirtilmektedir (11).

Tüm bunlar çerçevesinde beslenmenin uyku mekanizmasını düzenlemesi üç basamaklı bir modelde gösterilmiştir. Basamaklar; diyet, kan-beyin bariyeri ve uyku merkezidir. Elzem yağ asitleri kan-beyin bariyerinin fonksiyonunu modifiye ederler. Elzem yağ asidi yetersizliği ile kan-beyin bariyerinde fonksiyon değişimleri görülür. Uyku bozuklarında ise elzem yağ asitlerinin beyinde yetersiz olduğu gösterilmiştir (11,20,28).

### Uyku Düzeninde Kafein:

Kafeinin uyku geciktirici ve hiperaktiflik sağladığı

bilinmektedir. Kafein bu etkisini kan-beyin bariyerinden geçtikten sonra beyin nöronlarında uyku arttırıcı özelliği olan adenozin nörotransmitterinin etkisini azaltarak gerçekleştirilmektedir (12).

### Uyku ve Oreksin:

Uyku düzeninde etkisi bulunduğu düşünülen diğer bir nöropeptit, beslenme regülasyonu ve enerji homeostazında görevli olan oreksin A ve oreksin B'dir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan farmakolojik, anatomik çalışmalar ve elektrofizyolojik veriler oreksinlerin uyanıklıkta etkisi olduğunu göstermektedir (1,4,7).

Lokus koreuleus, tuberomamiler çekirdek, pontin ve lateral dorsotegmental çekirdek gibi uyku uyanıklık döngüsünde yer alan beyin bölgelerinde oreksin-IR sinir liflerinin görülmesi oreksinlerin uykuda etkili olduğunu göstermektedir (31).

Espana ve ark. (32) ratların lateral ventrikülüne kısa süreli oreksin infüzyonu yaparak EEG ve elektromyografik (EMG) değişikliklerle uyanıklığın arttığını saptamışlar, çalışma sonucu olarak da oreksinlerin beyinde buldukları yer itibariyle psikiyatrik ve nörolojik hastalıklardan etkilenebileceğini belirtmişlerdir.

Oreksin nöronları uykudan uyanıklığa geçiş dönemi olan REM'de aktif, derin uykunun yaşandığı NREM'de ise daha az aktiftir (33,34). Martinez ve ark. (35) ratlarda yaptıkları çalışmada gün içerisinde nazaran gece boyunca oreksinin salınım düzeyinin daha yüksek ve uyanıklıkta oreksin salınımının daha az olduğunu saptamışlardır. Benzer bir çalışmada sekiz sağlıklı erkekte saat 05:00'de CSF oreksin düzeyinin saat 17:00'deki oreksin düzeyine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (34).

Espana ve ark. (36) dinlenme zamanlarında oreksin A enjekte edilen ratlarda uykuya geçiş süresinin uzadığını ve sonuç olarak da oreksinin sirkadiyan ritiminde rol oynadığını belirtmişlerdir.

Çalışmalarda embriyonejik dönem ve postnatal ilk haftalarda, hipotalamusta oreksin mRNA'nın olmadığı saptanmıştır (37). Yapılan bir çalışmada rat hipotalamusunda pre-pro oreksin mRNA'nın 0 ile 15'inci günlere nazaran 15 ve 20'nci günlerde düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (38). Bu çalışmanın aksine, yapılan başka bir çalışmada yetişkin ve infant ratların CSF oreksin düzeyinin benzer olduğu saptanmıştır (39).

Oreksin nöromodülatör sistemde uyku/uyanıklık düzeniyle ilişkili olan monoaminerjik sistem ve kolinerjik sistemin aktivitelerini de kontrol etmektedir. Çalışmalarda oreksin (özellikle oreksin A) enjeksiyonunun ratlarda beyin bazı bölgelerindeki monoaminerjik nöronların oranını arttırdığı bulunmuştur. Oreksin sinyallerindeki kaybın da monoaminerjik tonun azalmasına dolayısıyla da uyku/uyanıklık siklusunun değişmesine neden olduğu saptanmıştır (1). Analizlerde uyanıklıkta yüksek olan oreksin A salınımının, norepinefrin ve serotoninle inhibe olduğu, dopaminle oreksin nöronlarının hiperpolarize olduğu gözlemlenmiştir (40,41). Bu nöronların uyku ile olan ilişkisi düşünüldüğünde oreksinin uyku düzeni üzerine olan etkisi net olarak anlaşılmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. **Hungs M, Mignot E.** Hypocretin/Orexin, Sleep and Narcolepsy. *Bioessays* 2001;23:397-408.
2. **Pascual RS, Gerashchenko D, Greco M.** Hypothalamic Regulation of Sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:21-27.
3. **Gennaro LG, Ferrara M.** Sleep Spindles: An Overview. *Sleep Medicine Review* 2003;7(5):423-440.
4. **Mieda M, Yanagisawa M.** Sleep, Feeding, and Neuropeptides: Roles of Orexins and Orexin Receptors. *Current Opinion in Neurobiology* 2002;12:339-345.
5. **Taheri S, Zeitler JM, Mignot E.** The Role of Hypocretins (Orexins) in Sleep Regulation and Narcolepsy. *Annual Review of Neuroscience* 2002;25:283-313.
6. **Özgen F.** Uyku ve Uyku Bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 2001;5:4148.
7. **Martinez-Rodriguez JE, Santamaria J.** CSF Markers in Sleep Neurobiology. *Clinica Chimica Acta* 2005;362(1-2):12-25.
8. **Grossman VGA.** Defying Circadian Rhythm: The Emergency Nurse and the Night Shift. *Journal of Emergency Nursing* 1997;23(6):602-607.
9. **Saper CB, Scammell TE, Lu J.** Hypothalamic Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.
10. **Steiger A.** Sleep and Endocrinology. *Journal of Internal Medicine* 2003;254:13-22.

11. **Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI.** Essential Fatty Acids and Sleep: Mini-Review and Hypothesis. *Medical Hypotheses* 1998;50:139-145.
12. **Lieberman HR.** Nutrition, Brain Function and Cognitive Performance. *Appetite* 2003;40:245-254.
13. **Wells AS, Read NW, Uvnas-Moberg K, et al.** Influences of Fat and Carbohydrate on Postprandial Sleepiness, Mood and Hormones. *Physiology&Behavior* 1997;61(5):679-686.
14. **Minet-Ringuet J, Le Ruyet PM, Tomé D, et al.** A Tryptophan-Rich Protein Diet Efficiently Restores Sleep After Food Deprivation in The Rat. *Behavioural Brain Research* 2004;152:335-340.
15. **Lauer CJ, Krieg JC.** Sleep in Eating Disorders. *Sleep Medicine Review* 2004;8:109-118.
16. **Uauy R, Peirano P, Hoffman D, et al.** Role of Essential Fatty Acids in the Function of the Developing Nervous System. *Lipids* 1996;31:167-176.
17. **Hayaishi O.** Molecular Mechanism of Sleep-Wake Regulation: Roles of Prostaglandins D2 and E2. *The FASEB Journal* 1991;5: 2575-2581.
18. **Hayaishi O.** Prostaglandins D2 and Sleep-a Molecular Genetic Approach. *Journal of Sleep Research* 1999;8(suppl 1):60-64.
19. **Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, et al.** Higher Maternal Plasma Docosahexaenoic Acid During Pregnancy is Associated with More Mature Neonatal Sleep-State Patterning. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76:608-13.
20. **Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, et al.** Fatty Acids and Brain Peptides. *Peptides* 1998;19(2):409-419.
21. **Malikova NA, Krzhechkovskaia VV, Marokko IN, et al.** The Effect of Fatty Compounds with Different Ratios of The Polyunsaturated Fatty Acids of The Omega-3 And Omega-6 Families on The Expression of Food-Related Anaphylaxis, on The Liver Cytochrome P-450 System and on 17-Hydroxycortico- Steroid Metabolism in Guinea Pigs. *Vopr Pit-an* 1995;4:13-16.
22. **Fagioli I, Baroncini P, Ricour C, et al.** Decrease of Slow-Wave Sleep in Children with Prolonged Absence of Essential Lipids Intake. *Sleep* 1989;12(6):495-499.
23. **Hayaishi O, Urade Y.** Prostaglandin D2 in Sleep-Wake Regulation: Recent Progress and Perspectives. *Neuroscientist* 2001;8(1):12-15.
24. **Hayaishi O.** Sleep-Wake Regulation by Prostaglandins D2 and E2. *The Journal of Biological Chemistry* 1988;263(29):14593-14596.
25. **Pandey HP, Ram A, Matsumura H, et al.** Circadian Variations of Prostaglandins D2, E2, and F2 $\alpha$  in the Cerebrospinal Fluid of Anesthetized Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995;213(2):625-629.
26. **Laychock SG, Johnson DN, Harris LS.** PGD2 Effects on Rodent Behavior and EEG Patterns in Cats. *Pharmacology Biochemical* 1979;12:747-754.
27. **Ueno R, Honda K, Inoue S, et al.** PGD2, A Cerebral Sleep-Inducing Substance in Rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1983;80:1735-1737.
28. **Matsumura H, Honda K, Goh Y, et al.** Awakening Effect of Prostaglandin E2 in Freely Moving Rats. *Brain Research* 1989;481:242-249.
29. **Nishino S, Mignot E, Kilduff TS, et al.** Prostaglandin E2 Levels in Cerebrospinal Fluid of Normal and Narcoleptic Dogs. *Biological Psychiatry* 1990;28: 904-910.
30. **Schlicker E, Fink K, Göthert M.** Influence of Eicosanoids on Serotonin Release in the Rat Brain: Inhibition by Prostaglandins E1 and E2. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1987;335:646-651.
31. **Chung S, Civelli O.** Orphan Neuropeptides: Novel Neuropeptides Modulating Sleep or Feeding. *Neuropeptides* 2006;40:233-243.
32. **Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, et al.** Wake-Promoting and Sleep-Suppressing Actions of Hypocretin (Orexin): Basal Forebrain Sites of Action. *Neuroscience* 2001;106(4):699-715.
33. **Espana RA, Scammell TE.** Sleep Neurobiology for the Clinician. *Sleep* 2004;27(4):811-820.
34. **Grady SC, Nishino S, Czeisler CA, et al.** Diurnal Variation in CSF Orexin-A in Healthy Male Subjects. *Sleep* 2006;29(3):295-297.
35. **Martinez GS, Smale L, Nunez AA.** Diurnal and Nocturnal Rodents Show Rhythms in Orexinergic Neurons. *Brain Research* 2002;955:1-7.
36. **Espana RA, Plahn S, Berridge CW.** Circadian-Dependent and Circadian-Independent Behavioral Actions of Hypocretin/Orexin. *Brain Research* 2002;943:224-236.
37. **De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al.** The Hypocretins: Hypothalamus-Specific Peptides with Neuroexcitatory Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:322-327.
38. **Yamamoto Y, Ueta Y, Hara Y, et al.** Postnatal Development of Orexin/Hypocretin in Rats. *Molecular Brain Research* 2000;78:108-119.
39. **Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, et al.** Hypocretin-1 (Orexin-A) Levels in Human Lumbar CSF in Different Age Groups: Infants to Elderly Persons. *Sleep* 2002;25(3):337-339.
40. **Sakurai T.** Roles of Orexin/Hypocretin in Regulation of Sleep/Wakefulness and Energy Homeostasis. *Sleep Medicine Review* 2001;9:231-241.
41. **Brown RE, Sergeeva O, Eriksson KS, et al.** Orexin A Excites Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus of the Rat. *Neuropharmacology* 2001;40:457-459.