Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Locus Coeruleus: Uyku-Uyanıklık Döngüsünde Nöroanatomik Bir Anahtar

Locus Coeruleus: A Neuroanatomical Key in the Sleep-Wake Cycle

Sena Güldehan Uçan[1]

[1]Üsküdar Üniversitesi, Sağlik Bilimleri Enstitüsü, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT
The locus coeruleus is defined as a nucleus located in the brainstem and considered the primary source of the central noradrenergic system. Through its extensive afferent and efferent projections connecting with numerous cortical and subcortical regions, this structure functions across a wide neurophysiological spectrum, ranging from sleep-wake regulation to attention, memory consolidation, and emotional modulation. This review emphasizes the role of the locus coeruleus particularly in the sleep-wake cycle by examining its anatomical and chemical characteristics alongside the variations in its activity during rapid eye movement (REM) and non-rapid eye movement (NREM) sleep stages. Its interaction with homeostatic and circadian sleep regulatory systems, along with its specific contributions to sleep initiation, maintenance, and transitional phases, are highlighted. Additionally, the relationship between locus coeruleus dysfunction and various sleep disorders is discussed. This study aims to provide a conceptual framework that synthesizes current literature in a comprehensive manner to better understand the central role of the locus coeruleus in sleep physiology.
Keywords: Sleep, locus coeruleus, sleep disturbances.

ÖZET
Locus coeruleus, beyin sapında bulunan ve merkezi noradrenerjik sistemin başlıca kaynağı olan bir çekirdek olarak tanımlanmaktadır. Geniş afferent ve efferent projeksiyonları sayesinde kortikal ve subkortikal birçok alanla bağlantı kuran bu yapı; uyku-uyanıklıktan dikkat, bellek konsolidasyonu ve duygusal düzenlemeye kadar geniş bir nörofizyolojik spektrumda işlev görmektedir. Bu derleme, locus coeruleusun özellikle uyku-uyanıklık döngüsündeki rolünü vurgulayarak anatomik ve kimyasal özellikleri ile hızlı göz hareketi olan (rapid eye movement-REM) ve hızlı göz hareketi olmayan (non-rapid eye movement- NREM) uyku evreleri boyunca sergilediği aktivite değişimlerini incelemektedir. Homeostatik ve sirkadiyen uyku düzenleyici sistemlerle etkileşimi, uykunun başlatılması, sürdürülmesi ve geçiş evrelerindeki spesifik katkıları vurgulanmaktadır. Ek olarak, disfonksiyonunun çeşitli uyku bozukluklarıyla olan ilişkisi ele alınmaktadır. Bu çalışma, literatürdeki mevcut bilgileri bütüncül bir yaklaşımla sentezleyerek locus coeruleusun uyku fizyolojisindeki merkezi rolünü daha iyi anlamaya yönelik kavramsal bir çerçeve sunmayı hedeflemektedir.
Anahtar kelimeler: Uyku, locus coeruleus, uyku bozuklukları.

Giriş

Uyku, fizyolojik ve bilişsel işlevlerin sürdürülebilmesi için gerekli olan, aktif ve geri döndürülebilir bir süreçtir[1-2]. Günlük hayatın temel taşı olan uyku hem beynin hem de vücudun onarılmasını sağlamakta[3], yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel bozukluklara karşı dayanıklılığı güçlendirmektedir[4]. Multidisipliner çalışmalar uyku-uyanıklık süreçlerini düzenleyen çeşitli beyin bölgeleri ve nörotransmitter sistemlerinin etkileşimini ortaya çıkarmaktadır[5]. Bu karmaşık yapının bir parçası olan locus coeruleus (LC), içinde bulunduğu nörotransmitter ağının bir parçası olarak uyku-uyanıklık süreçlerine katkı sağlamaktadır[6]. Bu çalışmada LC'nin anatomik yapısı, projeksiyonları, uyku-uyanıklık süreçleri ve uyku bozukluğundaki rolü vurgulanmaktadır.

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Sena Güldehan Uçan, Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye e-mail: g.senaucan@gmail.com

2026;35(1):64-71
doi:10.17827/aktd.1730487
Geliş tarihi/ Received: 30.06.2025
Kabul tarihi/Accepted: 11.02.2026

Locus Coeruleus Anatomisi

LC, inferior kollikulusun alt bölgesinden trigeminal sinirin motor çekirdeğine doğru uzanan, dördüncü ventrikülün lateralinde, rostral ponsun dorsal bölgesinde bilateral olarak bulunan ve noradrenalinin (NA) birincil kaynağı olan bir çekirdektir[7]. LC doku kesitlerinde NA çekirdekleri, katekolamin metabolizmasının yan ürünü olan nöromelanin barındırmaktadır. Histolojik incelemelerde, içerdiği nöromelanin pigmenti nedeniyle mavi renkte görünen bu beyin yapısı, ilgili özelliğinden dolayı Latince "mavi nokta" anlamına gelen *locus coeruleus* olarak isimlendirilmiştir[8].

LC uyku-uyanıklığın düzenlenmesi, uykunun evreleri arasında geçiş, dış dünyada dikkat çeken uyaran değişikliklerinin tespiti ve duygusal bellek konsolidasyonu olmak üzere birçok bilişsel fonksiyonda yer almaktadır[9]. Yetişkin bir insanda yaklaşık 14,5 mm uzunluğunda ve 2,5 mm çapında olmasından dolayı küçük boyutlu bir çekirdek olarak sınıflandırılan LC'nin, bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen, yaklaşık 20.000-50.000 arasında nöron içerdiği kabul edilmektedir[10-11]. Araştırmalardaki farklılık, nöronların tanımlanması amacıyla kullanılan belirteçlerin farklılığından kaynaklanmaktadır[12]. Küçük boyutuna ve sınırlı sayıda nörona sahip olmasına rağmen LC nöronları amigdala, hipokampus, talamus ve neokorteks dahil olmak üzere beynin birçok bölgesine aksonal projeksiyonlar yapmaktadır[13]. Aynı zamanda, bu yapı birçok farklı beyin bölgesinden çeşitli sinaptik girdiler alarak karmaşık bir sinir ağı içerisinde işlev görmektedir. Bu karşılıklı bilgi alışverişi sayesinde LC uyku-uyanıklık, uyarılma, dikkat, stres tepkisi, bellek konsolidasyonu, ağrı ve duyusal işlemleme dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlerde kritik rol üstlenmektedir[14]. LC işlev düzensizliği uyku bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon ve anksiyete olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir[15].

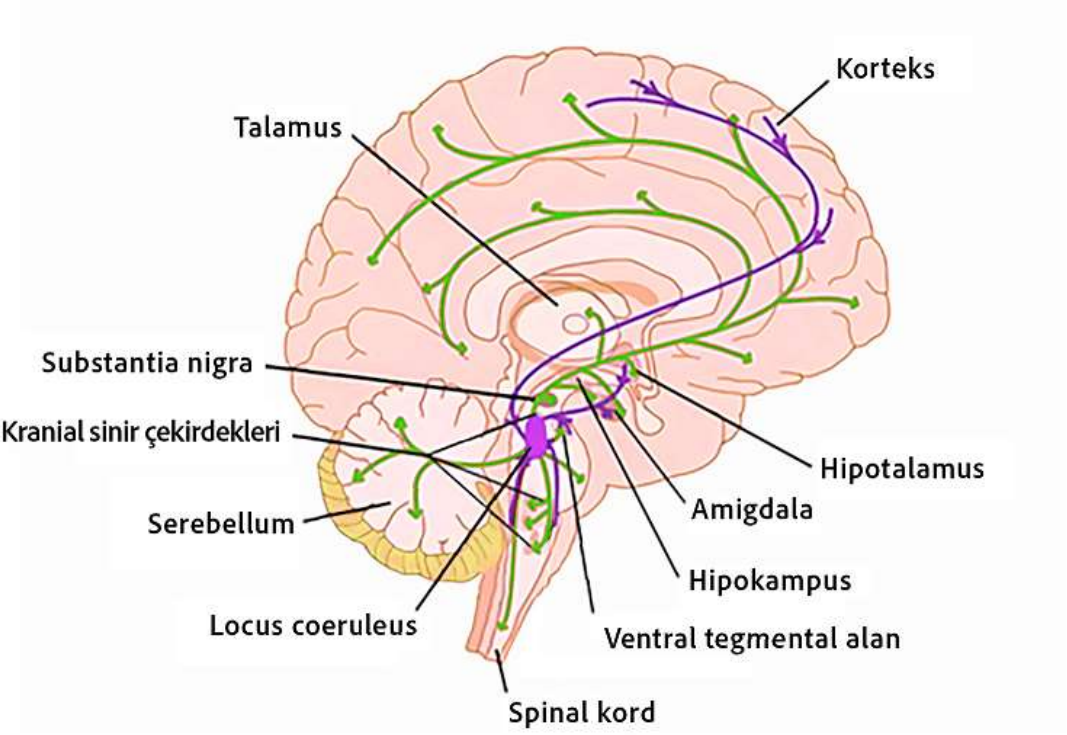
LC, merkezi sinir sisteminin birincil NA alanıdır[7]. NA uyanıklık halini başlatıp sürdürmek, çevresel yeniliklere karşı davranış adaptasyonunu kolaylaştırmak ve tehlikelere cevap olarak organizmayı "savaş ya da kaç" tepkisine hazırlamak amacıyla sempatik sinir sistemi aktivitesini düzenleyen bir nörotransmitter türüdür[16]. LC-NA ağının kortikopetal projeksiyonları kortekste büyük nöron gruplarının koordineli şekilde aktivasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca talamus gibi kortikal olmayan hedeflerin innervasyonuyla da dolaylı şekilde kortikal uyarılmayı ve uyanıklığı teşvik etmektedir. Araştırmacılar, NA düzeyinin talamik nöronlar üzerindeki etkisi ile çeşitli bilinç durumları arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir[17].

LC'nin uyku üzerindeki işlevine dair bilimsel bilgiler halen daha sınırlıdır. Anatomik olarak küçük boyutu, beynin derinlerinde gömülü bir yapı olması ve uyuyan insan beynini görüntülemenin zorluğu nedeniyle LC'nin uyku esnasındaki faaliyetleri hakkındaki araştırmalar genellikle kemirgenler üzerinde yürütülen çalışmalardan gelmektedir ve daha karmaşık korteks yapılanmasına sahip insanlar için çevirisi basit bir mesele değildir. Bununla birlikte, nörogörüntüleme teknolojilerinde son yıllarda kaydedilen ilerlemeler sayesinde bu sınırlılıklar kademeli olarak aşılabilmektedir[18].

Locus Coeruleusun Afferent ve Efferent Bağlantıları

LC birçok farklı beyin alanından girdi almaktadır. Bu bölgeler arasında öncelikli olarak prefrontal ve anterior singulat korteksten gelen glutamaterjik, posterior lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik ve dorsal raphe çekirdeğinden gelen serotonerjik bağlantılar bulunmaktadır. Amigdala, ventral tegmental alan, insular korteks, preoptik alan ve rostral ventrolateral medullanın C1 bölgesi yoğun afferent bağlantılar göndermektedir[19]. Bu afferent projeksiyonlar, uyku-uyanıklık, uyku evreleri arasında geçiş, uyarılma ve bellek konsolidasyonu gibi bilişsel işlevlerde LC'nin merkezi rolünü vurgulamaktadır[20].

LC nöronlarının dentritik dallanmaları genelde seyrek olmasına karşın geniş çatallanmalara sahip aksonları birçok beyin bölgesini innerve etmektedir. LC'den çıkan efferent projeksiyonlar başta ön singulat korteks, medial prefrontal korteks, entorinal korteks, hipokampus ve amigdala olmak üzere çeşitli limbik ve kortikal bölgelere uzanmaktadır. LC'nin efferent projeksiyonlarının bir diğer önemli hedefi, Meynert'in bazal çekirdeğinde yer alan kolinerjik nöron gruplarıdır. Ayrıca, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerini de innerve ederek otonom ve nöroendokrin işlevlerin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (Bakınız: Şekil 1)[12].



Şekil 1. Locus coeruleusun afferent ve efferent projeksiyonları. Mor renk ile gösterilen yolaklar afferent projeksiyonları, yeşil renk ile gösterilen yolaklar ise efferent projeksiyonları ifade etmektedir.

Sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık döngüsü modülasyonunda LC önemli bir anatomik yapıdır ve suprakiazmatik çekirdek, medial preoptik çekirdek, dorsomedial çekirdek, ventromedial çekirdek ve tuberomammiler çekirdek olmak üzere hipotalamik alanları içeren karmaşık bir ağa katılmaktadır. Çevresel ışık koşullarının retinal-hipotalamik yollar aracılığıyla suprakiazmatik çekirdeğe iletilmesi, bu ağ üzerinden LC'nin de dahil olduğu uyanıklık sistemlerinin aktivasyonuna ya da inhibisyonuna yol açmaktadır[6].

Locus Coeruleus Fizyolojisi

LC nöronları fazik ve tonik olmak üzere iki farklı aktivite paterni sergilemektedir. Bu ateşleme farklılıkları davranışların düzenlenmesi üzerinde etkili olmaktadır. Fazik aktivasyon genellikle belirgin geçici uyarılara yanıt olarak üretilirken tonik aktivasyon süregelen faaliyetler için gereklidir. Fazik aktivasyon alakasız uyaranları filtrelediği ve performansa odaklanmayı sağladığından dolayı seçici dikkati artırırken tonik aktivasyon ise organizmanın keşif davranışına yönelmesine sebep olduğundan genellikle dikkat dağıtmaktadır ve alakasız çevresel uyaranlara karşı uyanıklığın artmasına neden olmaktadır[12-21].

Elektroensefalografide (EEG) gözlenen özgün beyin aktivitesi örüntüleri uyku organizasyonunda REM ve NREM süreçlerinin ayırt edilebilmesini sağlamakta ve bu iki farklı süreç uyku nörofizyolojisini oluşturmaktadır. NREM uykusu sırasında iskelet kası tonusu azalmakta ve parasempatik aktivite otonom sinir sistemine hakim hale gelmektedir. REM uykusunda ise kas atonisi görülmektedir[22]. Her uyku evresi kendine özgü nörolojik ve fizyolojik onarım süreçlerini desteklemektedir ve geçişlerin bütünleşik ve düzenli bir şekilde gerçekleşmesi uyku sağlığı açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda, uyku sırasında beyin bölgelerinin aktivitelerine ışık tutmak kritik öneme sahiptir. Literatürdeki önceki çalışmalar LC'nin uyku esnasında sessiz bir alan olduğu ifade ederken son dönem hayvan çalışmaları NREM uykusu esnasında LC aktivitesinin önemli değişimler geçirdiğini ve neredeyse uyanıklığa benzer (ama daha az düzeyde) aktivasyon

ortaya koyduğunu ileri sürmektedir. LC nöronlarının tonik aktivasyonu uyanıklık durumunda yüksek seyretmekte, NREM uykusu sırasında görece azalmakta ve REM uykusu esnasında ise tamamen ortadan kalkmış olduğu gözlemlenmektedir[8]. Bu bulgular, LC'nin uyku ve uyanıklık durumlarında farklı işlevsel rollere sahip olduğunu işaret etmektedir. Tonik aktivitenin uyanıklıkta yüksek olması bu bölgenin dikkat ve çevresel uyaranlara tepki verme sürecinde aktif rol oynadığını düşündürmektedir. NREM uykusu esnasında azalmış LC aktivasyonu beynin onarım ve dinlenme durumuna geçtiğini ve REM uykusu esnasında tamamen ortadan kalkmış aktivasyon ise beynin duyusal dış uyaranlara karşı kapalı olduğunu göstermektedir[18].

Locus Coeruleusun Uyku Esnasındaki Faaliyetleri

NREM uykusu ve locus coeruleus aktivasyonu

LC, sirkadiyen sistemin kontrol ettiği uyarılma devrelerinin bir yapısıdır ve NREM uykusunun düzenlenmesinden sorumlu hipotalamik preoptik alanlardan afferent bağlantılar almaktadır[23]. Buna bağlı olarak LC, NREM sirkadiyen ve homeostatik organizasyonuna katkı sağlamaktadır. NREM uykusunun 2. evresinin karakteristik özelliği olarak kabul edilen uyku iğciklerinin organizasyonu LC aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir[8]. Nöron gruplarının ritmik depolarizasyon ve hiperpolarizasyonu arasındaki döngü olarak tanımlanan ve neokorteksten kaynaklanan yavaş salınımlar (slow oscillation) özellikle NREM uykusunun derin evresinin önemli unsurlarıdır[24]. Kortikal yavaş salınımlar sinaptik homeostaz ve nöronal enerji verimliliği sağlamakta ve LC aktivasyonu bu salınımların hemen öncesinde meydana gelmektedir[25].

NREM uykusu ve infraslow dalgalanmalar

Talamus ve kortekste yürütülen araştırmalar NREM uykusu esnasında NA düzeylerinin sabit kalmadığını ortaya koymaktadır. NA düzeyinin, LC kontrolünde yükselip alçalan döngüleri takip ederek dalgalanmakta olduğu gösterilmiştir[23]. Infraslow dalgalanmalar olarak adlandırılan örüntünün beynin genel uyarılabilirlik düzeyini değiştirdiği ve LC aktivasyonunun bu ritmik aktivitenin olası kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir[26]. NREM uykusu esnasındaki NA infraslow dalgalanmalarının fizyolojik bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Öyle ki, NA seviyeleri düşük olduğunda NREM 2. evrenin yapısı olan uyku iğcikleri yoğun şekilde görülürken; NA seviyesi yüksek olduğunda uyku iğcikleri seyrekleşmektedir[27]. Uyku iğcikleri, uyku sırasında beynin duyusal girdileri işlemesinde rol oynadığından, bu durum LC'nin NREM esnasında duyusal bilgi işlemede görev aldığı fikrini desteklemektedir[8].

NREM uykusundaki infraslow dalgalanmalar uyku mikro mimarisini korumakta ve glifatik akışı düzenlemektedir[22]. Glifatik sistem lenf sistemine benzer bir şekilde işlev gösteren; amiloid ya da tau gibi toksin maddeleri merkezi sinir sisteminden temizleyen bir sistemdir[28]. Glifatik sistemin bir parçası olan beyin-omurilik sıvısı akışının özellikle NREM uykusu esnasında damarların daralması ve genişlemesine bağlı olarak yönlendirildiği ileri sürülmektedir. Bu süreçte LC-NA sisteminin düzenleyici rol üstlenmesi, glifatik sistemin işlevini etkin biçimde sürdürebilmesini mümkün kılmaktadır[29]. Dolayısıyla, LC işlev bozukluğu NREM uykusunun mikroyapısını olumsuz etkileyerek merkezi sinir sisteminde toksik maddelerin birikimine neden olabilmektedir.

NREM uykusu ve duyusal uyarımlarda locus coeruleus

LC nöronlarının ışık, elektrik ya da kimyasal yöntemlerle uyarılması halinde uykudan uyanıklığa geçiş tetiklenmektedir[30]. Düşük frekanslı LC aktivasyonu dahi talamus ve korteks düzeyinde alıcı alanları keskinleştirmektedir [31]. Araştırmalar NREM uykusu esnasında LC aktivasyonu düzeyinin duyusal uyaranlara bağlı olarak uyanmalar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Hafif düzeydeki LC uyarımı işitsel uyaranlara karşı uyanmaları kolaylaştırmakta, LC'nin baskılanması ise uyanmaları zorlaştırmaktadır[32]. LC nöronları NREM uykusu esnasında kişinin kendiliğinden uyanmalarından hemen önce daha aktif hale gelmektedir. Ek olarak, LC nöronlarında dopamin β-hidroksilaz enziminin susturulması işlemi, LC'nin ışıkla uyarımında gerçekleşen uykudan uyanıklığa geçiş sürecini bozmakta ve bu durum söz konusu geçiş sürecinde NA sinyallerinin önemini vurgulamaktadır[33].

NREM uykusundan REM uykusuna geçiş

NREM uykusundan REM uykusuna geçiş durumlarında NA düzeylerinde karakteristik değişimler görülmektedir. Öyle ki, REM uykusuna geçmeden yaklaşık 40 saniye önce NA seviyeleri düşmeye başladığı bildirilmiştir[8]. Bu bulgu, REM'e geçiş öncesinde noradrenerjik sistemin aktivasyonun "sakinleşmeye" başladığını göstermektedir. LC aktivasyonun kesilmesine ek olarak, REM uykusunu teşvik eden tegmental çekirdeklerde kolinerjik aktivite ortaya çıktığı gözlemlenmektedir. Tüm bu bulgular, LC'nin aktivasyon düzeylerinin NREM uykusundan REM uykusuna geçişin zamanlamasını belirlemede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir[27].

REM uykusu ve locus coeruleus aktivasyonu

Sağlıklı bir REM uykusu, beynin noradrenerjik sisteminin "mola" verdiği çok değerli bir zaman dilimidir ve sinapsların benzersiz bir şekilde potansiyasyon ve depotansiyasyon süreçlerini gerçekleştirmesine olanak tanımaktadır[30]. Ancak REM uykusunun, LC'nin susturulamamasına bağlı olarak sağlıklı şekilde sürdürülememesi sinaptik plastisiteyi bozmaktadır[4].

REM uykusu esnasında hem korteks hem de talamusta NA seviyeleri düşmektedir. Ancak NA seviyelerindeki bu düşüşün zamanlamasını neyin belirlediği henüz net değildir[8]. LC GABAerjik bağlantılarla inhibe edilmektedir. Ayrıca REM uykusuna destek veren kolinerjik sistemden salınan asetilkolin dolaylı olarak yine GABA vasıtasıyla LC'yi baskılamaktadır[34]. REM uykusu başlamadan hemen önce kolinerjik sistem aktive olduğu için LC'yi baskılayan ilk faktörün bu olduğu düşünülmektedir; ancak LC'nin sahip olduğu oto-inhibisyon mekanizmalarının da bu baskılanmada rol oynayabileceği öne sürülmektedir.

Travmatik deneyimlerde REM uykusu ve locus coeruleus aktivasyonu

Travmatik ya da stresli deneyimlerden sonra noradrenarjik LC aktivitesi artmaktadır ve bu durum uykuyu etkilemektedir. Sıçanlarda kafes değişimi gibi nispeten az stresli bir durum bile LC gibi uyanmayı ve uyarılmayı teşvik eden alanları aktive etmekte ve uyku parçalanmalarına yol açmaktadır[35]. LC-NA sisteminin aktivasyonu, uyku sırasında kortikal düzeyde aşırı uyarılmaya neden olabilmektedir. Ayrıca, LC'nin yüksek aktivasyon düzeyi organizmanın dış uyaranlara karşı duyarlılığını artırarak uyku bozukluklarının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır[8].

REM uykusu duygusal bellek için anahtar konumunda olan amigdala-hipokampus-medial prefrontal korteks devresinin aktivitesini etkilemektedir. REM uykusu esnasında LC inaktivasyonu, amigdala gibi kaygı ile ilgili alanlardaki nöral bağlantıların zayıflamasına olanak tanımaktadır. Bu sayede, gün içinde deneyimlenen stresli veya travmatik olayların duygusal yükü REM esnasında azaltılmaktadır[36]. Ancak REM uykusu sırasında LC-NA sisteminin aktif kalması, yoğun NA salınımına bağlı olarak duygusal tepkilerin bastırılamamasına neden olabilmektedir. Bu durum, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), majör depresif bozukluk (MDB) ve anksiyete bozuklukları gibi klinik tablolarda gözlemlenen REM uykusu bozukluklarıyla benzerlik göstermektedir. Bu bilgiler, REM uykusundaki LC aktivasyonunun bellek konsolidasyonu üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir[37].

Locus Coeruleus İlişkili Uyku Bozuklukları

Güncel çalışmalar LC aktivasyonunun uyku makro ve mikro yapısını şekillendirdiğini ve tonik aktivasyondaki uygun olmayan dalgalanmaların ise özellikle REM uykusu başta olmak üzere genel uyku bütünlüğünü olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymaktadır[23]. Hem uyanıklık hem de uyku esnasındaki uygun olmayan yüksek tonik LC aktivasyonu uyku başlangıcında gecikmelere, erken uyanmalara ya da bölünmüş uykuya katkıda bulunan aşırı uyarılmışlık haline neden olabildiğinden insomniye yol açmaktadır[4]. Yaşlı bireylerde uyanıklık esnasında görülen yüksek LC aktivasyonu, bireylerin daha kötü uyku kalitesi bildirmeleriyle ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda bu bireylerde görülen REM uykusunda daha düşük teta bandı gücü REM uykusunun kalitesinin azaldığını işaret etmektedir[38].

LC-NA sisteminin yüksek düzeyde aktivasyonu insomniye katkıda bulunmakta, bu sistemin aşırı uyarılmış durumu ise kronik insomninin temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bilindiği üzere LC-NA devresinin yükselen yolu bazal ön beyne, limbik sisteme, talamusa ve kortekse uzanmaktadır. Bu

sistemde meydana gelen anormal işleyiş, söz konusu bölgelerde aşırı uyarılmaya yol açabilmektedir[39]. Kronik insomni hastalarında görülen artmış LC-NA aktivasyonu posterior duyusal korteksi sürekli uyardığından bu kişilerin görsel, işitsel ya da dokunsal duyusal uyaranları algılamada artmış duyarlılıkları bulunmaktadır. Ayrıca kronik insomni hastalarının dorsal anterior singulat kortekslerinde LC-NA disfonksiyonu bireylerin anksiyete semptomlarıyla ilişkili bulunmuştur [40].

Beyindeki cinsiyete dayalı farklılıklar LC-NA devresinin strese yönelik nasıl yanıt verdiği noktasında da görülmektedir. Kadınlarda artmış LC-NA aktivasyonu, TSSB ya da MDB gibi insomni ile karakterize bozuklukların görülme riskini artırmaktadır[41]. Kortikotropin salgılatıcı faktör 1 (CRF1) reseptöründeki cinsiyet farklılıkları, kadınlardaki LC noradrenerjik nöronlarını daha duyarlı hale getirerek kadınların duygusal yükü fazla olaylarda daha yüksek uyarılma tepkisi vermesine neden olmaktadır[4]. LC-NA devresinin yüksek aktivitesi ve duyarlılığı, insomnide görülen aşırı uyarılmış halin altında yatan neden olabilmektedir.

REM Davranış Bozukluğu (RDB) tanılı bireylerde LC dejenerasyonu görülmektedir. LC uyku esnasında hipotalamus ve perikoerulear alandan gelen GABAerjik sinyaller tarafından inhibe edilmektedir[42]. Dejenerasyonlara bağlı LC-NA nöronlarının dendritik uzantılarının bozulması, bu inhibitör projeksiyonlara olan duyarlılığı azaltabilmekte, LC'nin aktivasyonunu arttırabilmekte ve REM uykusu esnasında susturulmasını bozabilmektedir[38]. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, RDB'si bulunan kişilerde hem primer motor korteks hem de talamusta bozulmuş NA aktivitesi görülmektedir[43]. Bu durum LC'den gelen projeksiyonların sağlıklı biçimde çalışmadığını göstermektedir[44]. Ayrıca, azalmış LC aktivasyonu RDB'si olan Parkinson hastalarında, olmayanlara kıyasla daha şiddetlidir[45]. Yine RDB'li bir kişide yapılan postmortem bir çalışmada LC'de önemli bir düzeyde nöronal kayıp tespit edilmiştir[46]. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar hala sınırlı sayıda olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Bu derleme, locus coeruleusun anatomik özelliklerinden başlayarak fizyolojik işlevleri, uyku evreleriyle olan dinamik ilişkileri ve çeşitli nöropsikiyatrik patolojilerdeki rolünü kapsamlı bir şekilde incelemektedir. Özellikle noradrenerjik iletimin merkezi yapılarından biri olan LC; uyanıklık, dikkat, duygusal düzenleme ve stres yanıtı gibi süreçlerdeki belirleyici rolü ile birlikte, NREM ve REM uyku evreleri boyunca sergilediği aktivite örüntüleriyle de dikkat çekmektedir. Uyku fizyolojisinin bütünsel bir perspektifi açısından LC'nin homeostatik ve sirkadiyen sistemlerle etkileşimi hayati bir öneme sahiptir. LC işlevlerindeki bozulmaların insomnia, MDB, anksiyete bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli uyku ve psikopatolojilerle ilişkili olduğu bulguları, bu yapının klinik açıdan önemli bir araştırma alanı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, LC'nin işlevlerini farklı disiplinlerin bakış açılarıyla bir araya getirerek hem temel bilim hem de klinik alan için bütüncül bir değerlendirme sunmayı amaçlamaktadır. Böylece, LC ekseninde gerçekleştirilecek geleceğe yönelik araştırmalar için metodolojik ve kavramsal bir zemin oluşturulması hedeflenmiştir.

Kaynaklar

1. Güneş Z. Uyku Sağlığının Korunmasında Uyku Hijyenin Rolü ve Stratejileri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:188–98.
2. Keskin N, Tamam L. Ruhsal Bozukluklarda Uyku. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:27–38.
3. Frank, M. G., & Heller, H. C. The Function (s) of Sleep. Sleep-wake Neurobiology and Pharmacology. 2019;3-34.
4. Van Someren EJ. Brain Mechanisms of Insomnia: New Perspectives on Causes and Consequences. Physiological Reviews. 2021.
5. Sejbuk M, Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM. Sleep Quality: A Narrative Review on Nutrition, Stimulants, and Physical Activity as Important Factors. Nutrients. 2022;14:1912.
6. Giorgi FS, Galgani A, Puglisi-Allegra S, Busceti CL, Fornai F. The Connections of Locus Coeruleus With Hypothalamus: Potential Involvement in Alzheimer's Disease. Journal of Neural Transmission. 2021;128:589–613.
7. Ma HT, Zhang HC, Zuo ZF, Liu YX. Heterogeneous Organization of Locus Coeruleus: An Intrinsic Mechanism for Functional Complexity. Physiology & Behavior. 2023;268:114231.
8. Osorio-Forero A, Cherrad N, Banterle L, Fernandez LM, Lüthi A. When the Locus Coeruleus Speaks Up in Sleep: Recent Insights, Emerging Perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23:5028.
9. Berger A, Koshmanova E, Beckers E, Sharifpour R, Paparella I, Campbell I et al. Structural and Functional Characterization of the Locus Coeruleus in Young and Late Middle-Aged Individuals. Frontiers in Neuroimaging. 2023;2:1207844.
10. Berger A, Beckers E, Joris V, Duchêne G, Danthine V, Delinte N et al. Locus Coeruleus Features Are Linked to Vagus Nerve Stimulation Response in Drug-Resistant Epilepsy. Frontiers in Neuroscience. 2024;18:1296161.

11. Knopper RW, Hansen B. Locus Coeruleus and the Defensive Activation Theory of Rapid Eye Movement Sleep: A Mechanistic Perspective. Frontiers in Neuroscience. 2023;17:1094812.
12. Nikolenko VN, Borminskaya ID, Nikitina AT, Golyshkina MS, Rizaeva NA, Oganesyan MV et al. Locus Coeruleus-Norepinephrine System: Spheres of Influence and Contribution to the Development of Neurodegenerative Diseases. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2024;29:118.
13. Liebe T, Danyeli LV, Sen ZD, Li M, Kaufmann J, Walter M. Subanesthetic Ketamine Suppresses Locus Coeruleus–Mediated Alertness Effects: A 7T fMRI Study. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2024;27:pyae022.
14. Sun P, Wang J, Zhang M, Duan X, Wei Y, Xu F et al. Sex-Related Differential Whole-Brain Input Atlas of Locus Coeruleus Noradrenaline Neurons. Frontiers in Neural Circuits. 2020;14:53.
15. McKinney A, Hu M, Hoskins A, Mohammadyar A, Naeem N, Jing J et al. Cellular Composition and Circuit Organization of the Locus Coeruleus of Adult Mice. Elife. 2023;12:e80100.
16. Beardmore R, Hou R, Darekar A, Holmes C, Boche D. The Locus Coeruleus in Aging and Alzheimer's Disease: A Postmortem and Brain Imaging Review. Journal of Alzheimer's Disease. 2021;83:5–22.
17. Maness EB, Burk JA, McKenna JT, Schiffino FL, Strecker RE, McCoy JG. Role of the Locus Coeruleus and Basal Forebrain in Arousal and Attention. Brain Research Bulletin. 2022;188:47–58.
18. Van Egroo M, Koshmanova E, Vandewalle G, Jacobs HI. Importance of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System in Sleep-Wake Regulation: Implications for Aging and Alzheimer's Disease. Sleep Medicine Reviews. 2022;62:101592.
19. Benarroch EE. Locus Coeruleus. Cell and Tissue Research. 2018;373:221–32.
20. Yaman GD, Candar E, Demirçubuk İ, Şengül G. The Locus Coeruleus in Aging and Neurodegenerative Diseases. Anatomy. 2024;18:106–10.
21. Aston-Jones G, Cohen JD. An Integrative Theory of Locus Coeruleus-Norepinephrine Function: Adaptive Gain and Optimal Performance. Annual Review of Neuroscience. 2005;28:403–50.
22. Lüthi A, Nedergaard M. Anything But Small: Microarousals Stand at the Crossroad Between Noradrenaline Signaling and Key Sleep Functions. Neuron. 2025;113:509–23.
23. Mortazavi N, Talwar P, Koshmanova E, Sharifpour R, Beckers E, Berger A et al. REM Sleep Quality Is Associated with Balanced Tonic Activity of the Locus Coeruleus During Wakefulness. Journal of Biomedical Science. 2025;32:1–13.
24. Kurz EM, Bastian L, Mölle M, Born J, Friedrich M. Development of Slow Oscillation–Spindle Coupling from Infancy to Toddlerhood. Sleep Advances. 2024;5:zpae084.
25. Eschenko O, Magri C, Panzeri S, Sara SJ. Noradrenergic Neurons of the Locus Coeruleus Are Phase Locked to Cortical Up-Down States During Sleep. Cerebral Cortex. 2012;22:426–35.
26. Kjaerby C, Andersen M, Hauglund N, Ding F, Wang W, Xu Q et al. Dynamic Fluctuations of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System Underlie Sleep State Transitions. Biorxiv. 2020;2020-09.
27. Osorio-Forero A, Cardis R, Vantomme G, Guillaume-Gentil A, Katsioudi G, Devenoges C et al. Noradrenergic Circuit Control of Non-REM Sleep Substates. Current Biology. 2021;31:5009–23.
28. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2018;13:379–94.
29. Hauglund NL, Andersen M, Tokarska K, Radovanovic T, Kjaerby C, Sørensen FL et al. Norepinephrine-Mediated Slow Vasomotion Drives Glymphatic Clearance During Sleep. Cell. 2025;188:606–22.
30. Swift KM, Gross BA, Frazer MA, Bauer DS, Clark KJ, Vazey EM et al. Abnormal Locus Coeruleus Sleep Activity Alters Sleep Signatures of Memory Consolidation and Impairs Place Cell Stability and Spatial Memory. Current Biology. 2018;28:3599–3609.
31. Rodenkirch C, Liu Y, Schriver BJ, Wang Q. Locus Coeruleus Activation Enhances Thalamic Feature Selectivity Via Norepinephrine Regulation Of Intrathalamic Circuit Dynamics. Nature Neuroscience. 2019;22:120–33.
32. Hayat H, Regev N, Matosevich N, Sales A, Paredes-Rodriguez E, Krom AJ et al. Locus Coeruleus Norepinephrine Activity Mediates Sensory-Evoked Awakenings From Sleep. Science Advances. 2020;6:eaaz4232.
33. Yamaguchi, H.; Hopf, F.W.; Li, S.B.; de Lecea, L. In vivo cell type-specific CRISPR knockdown of dopamine beta hydroxylase reduces locus coeruleus evoked wakefulness. Nat. Comm. 2018, 9, 5211.
34. Krishnan GP, Chauvette S, Shamie I, Soltani S, Timofeev I, Cash SS et al. Cellular and Neurochemical Basis of Sleep Stages in the Thalamocortical Network. Elife. 2016;5:e18607.
35. Bruinstroop E, Cano G, Vanderhorst VG, Cavalcante JC, Wirth J, Sena-Esteves M, Saper CB. Spinal Projections of the A5, A6 (Locus Coeruleus), and A7 Noradrenergic Cell Groups in Rats. Journal of Comparative Neurology. 2012;520:1985–2001.
36. Genzel L, Spoormaker VI, Konrad BN, Dresler M. The Role Of Rapid Eye Movement Sleep For Amygdala-Related Memory Processing. Neurobiology Of Learning And Memory. 2015;122:110–21.
37. Wassing R, Lakbila-Kamal O, Ramautar JR, Stoffers D, Schalkwijk F, Van Someren EJ. Restless REM Sleep Impedes Overnight Amygdala Adaptation. Current Biology. 2019;29:2351–58.
38. Koshmanova E, Berger A, Beckers E, Campbell I, Mortazavi N, Sharifpour R et al. Locus Coeruleus Activity While Awake Is Associated With REM Sleep Quality In Older Individuals. JCI Insight. 2023;8:e172008.
39. Frase L, Feige B, Gioia I, Loeck VK, Domschke K, Dressle RJ et al. No Alterations In Potential Indirect Markers Of Locus Coeruleus–Norepinephrine Function In Insomnia Disorder. Journal of Sleep Research. 2023;32:e13872.
40. Gong L, Shi M, Wang J, Xu R, Yu S, Liu D et al. The Abnormal Functional Connectivity In The Locus Coeruleus-Norepinephrine System Associated With Anxiety Symptom In Chronic Insomnia Disorder. Frontiers In Neuroscience. 2021;15:678465.
41. Bangasser DA, Wiersielis KR, Khantsis S. Sex Differences in the Locus Coeruleus-Norepinephrine System And Its Regulation By Stress. Brain Research. 2016;1641:177–88.

42. Galgani A, Scotto M, Faraguna U, Giorgi FS. Fading Blue: Exploring The Causes of Locus Coeruleus Damage Across The Lifespan. Antioxidants. 2025;14:255.
43. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agúndez JA. Neurochemical Features Of REM Sleep Behaviour Disorder. Journal of Personalized Medicine. 2021;11:880.
44. Geng C, Zhang H. Research Progress On Neuromolecular Imaging Of REM Sleep Behavior Disorder. Frontiers in Neurology. 2022;13:1009907.
45. García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G et al. The Coeruleus/Subcoeruleus Complex In Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorders In Parkinson's Disease. Brain. 2013;136:2120–29.
46. Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., . & Okawa, M. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. Neurology. 1995;45:709-12.